

Aus dem Institut für Medizin
der Kernforschungsanlage Jülich GmbH
Direktor: Prof. Dr. L. E. Feinendegen

BIOLOGISCHE DOSIMETRIE

**Strahleninduzierte Depression der Einbaurrate vom markierten
DNA-Vorläufer $^{125}\text{IUdR}$ bei Knochenmarkzellen als biologischer Indikator
für die absorbierte Energiedosis für Ganzkörperbestrahlung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Nikolaus Zamboglou
aus Limassol / Zypern

1977

Aus dem Institut für Medizin
der Kernforschungsanlage Jülich GmbH
Direktor: Prof. Dr. L. E. Feinendegen

BIOLOGISCHE DOSIMETRIE

**Strahleninduzierte Depression der Einbaurate vom markierten
DNA-Vorläufer $^{125}\text{IUdR}$ bei Knochenmarkzellen als biologischer Indikator
für die absorbierte Energiedosis für Ganzkörperbestrahlung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Nikolaus Zamboglou

aus Limassol / Zypern

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>GRUNDLAGEN</u>	2
2.1 Grundlagen der biologischen Strahlenwirkung	2
2.2 Direkte und indirekte Strahlenwirkung	2
2.3 Strahlenqualität	3
2.4 DNA-Schäden und -Reparatur	4
2.5 Dosis-Effekt-Beziehung	7
2.6 Methoden der biologischen Dosimetrie	8
2.6.1 Biologische Dosimetrie mit Hilfe des Studiums der lymphozytären Chromosomenaberrationen	8
2.6.2 Biologische Dosimetrie auf der Basis von Ver- änderungen des Stoffwechsels und dem Nachweis von biochemischen Abbauprodukten im Blutserum und im Urin	12
2.6.3 Zelluläre morphologische und funktionelle Ver- änderungen als Strahlendosimeter	13
2.7 Biologische Dosimetrie mit Hilfe der Einbau- rate von radioaktiven Indikatoren	14
2.7.1 5-Jod-2'-Desoxyuridin (IUdR)	14
2.7.2 Zerfall von ^{125}Jod	16
2.8 Ganzkörperuntersuchungen	17
2.8.1 Relative $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurate	17
2.8.2 Aktivitätsverteilung	20
3. <u>MATERIAL UND METHODE</u>	22
3.1 Versuchstiere	22
3.2 Bestrahlung	23
3.3 γ -Bestrahlung	23
3.3.1 γ -Dosimetrie	25
3.3.2 Thermolumineszenzdosimetrie	25
3.3.3 Ionisationskammer	26

3.4.	Neutronenbestrahlung	28
3.4.1	Neutronengenerator	28
3.4.2	Kompaktzyklotron CV 28	30
3.5	Neutronendosimetrie	32
3.5.1	Siliziumdioden	32
3.5.2	Spaltspurverfahren	33
3.5.3	Aktivierungssonden	35
3.5.4	Gewebeäquivalente und graphitische Ionisationskammer	39
3.5.5	TL-Dosimeter	42
3.5.6	AGFA-Filme	42
3.6	Markierung von isolierten Knochenmarkzellen mit $^{125}\text{IUdR}$	43
3.6.1	Auswertung der Versuchsergebnisse	44
4.	<u>ERGEBNISSE</u>	46
4.1	Gammabestrahlung	46
4.2	Bestrahlung am Neutronengenerator	49
4.3	Bestrahlung am Kompaktzyklotron CV 28	51
4.4	^3H TdR-Einbauraten	53
4.5	in vitro Bestrahlung von Knochenmarkzellen	54
4.6	Untersuchungen mit verschiedenen IUdR-Konzentrationen	55
4.7	Untersuchungen 24 Stunden nach der Bestrahlung	56
5.	<u>DISKUSSION</u>	58
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	

LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Aus der zunehmenden Anwendung radioaktiver Isotopen in der Medizin und Technik und der steigenden Zahl von Reaktoren und Einrichtungen zur Erzeugung direkt und indirekt ionisierender Strahlung resultieren zahlreiche Bemühungen, das Ausmaß biologischer Schäden quantitativ zur absorbierten Strahlenenergie zu korrelieren.

Von den verschiedenen Forschungsschwerpunkten der biologischen Dosimetrie hat sich in den letzten Jahren vor allem die Messung der lymphozytären Chromosomenaberrationen als praktisch brauchbar erwiesen. Neben der Suche nach spezifischen Reaktionen liegt eine bedeutende Schwierigkeit aller Methoden im Aufbau einer quantitativen Dosis-Effekt-Beziehung im Bereich kleiner Dosen.

Die experimentellen Untersuchungen von PORSCHE und FEINENDEGEN über den Einbau radioaktiv markierter DNA-Vorläufer im Ganzkörper und in Teilgeweben von NMRI-Mäusen als Funktion der Strahlendosis und der Zeit nach der Bestrahlung zeigen Ergebnisse, die eine biologische Dosimetrie nach Strahleninsult möglich erscheinen ließen.

Aufbauend auf diesen Untersuchungen wurde eine Methode durch in vitro Markierung von isolierten Knochenmarkzellen mit $^{125}\text{IUdR}$ entwickelt, die auch in kleinen Dosisbereichen eine vom LET der verwendeten Strahlenart abhängige reproduzierbare Dosis-Effekt-Beziehung liefert.

2. GRUNDLAGEN

2.1 Grundlagen der biologischen Strahlenwirkung

Die Strahlenschädigung primär kritischer Strukturen hängt nicht nur von der absorbierten Strahlenenergie ab, sondern auch von weiteren Faktoren wie Dosisleistung, Fraktionierung, Strahlenart und Milieu. Während bei sehr hohen Dosen z.B. die Zellmembranen ihre Barrierefunktion unmittelbar verlieren, gewinnen im Bereich kleiner Dosen, wie sie bei der therapeutischen Behandlung oder bei Dosisüberschreitungen vorkommen, die strahleninduzierten Schäden an bestimmten Strukturen zunehmend an Bedeutung (1).

Besondere Aufmerksamkeit verdienen daher Strukturen, in denen die genetischen Informationen zur Aufrechterhaltung des zellulären Lebens und der Zellteilung materialisiert sind.

2.2 Direkte und indirekte Strahlenwirkung

Den primären physikalischen Prozessen der Energieabsorption in bestrahlten biologischen Systemen folgen sehr komplexe biochemische Reaktionen der durch Ionisation und Moleküldissoziation gebildeten Radikale. Die Reaktionsart, bei der ein ausgelöstes Elektron direkt ein Bindungselektron aus einem Molekül abtrennt, bezeichnet man als direkte Strahlenwirkung. Das getroffene Molekül verliert in der Regel seine biologischen Funktionen. Das gilt für Enzymmoleküle, RNA, DNA usw. Die Reaktionen, die durch die äußerst reaktiven radiolytischen Zersetzungsprodukte des Wassers entstehen, werden indirekte Strahlenwirkung genannt.

Aus der Vielzahl der pro Wechselwirkung erzeugten Radikale und deren Eigenschaft, sich ein organisches Traget-

molekül zu suchen, kann man schließen, daß bei Photonen- und Elektronenbestrahlung belebter Materie die indirekte Strahlenwirkung am häufigsten vorkommt (52,102).

2.3 Strahlenqualität

Im Hinblick auf die Untersuchung von Strahlenschäden an der DNA und ihrer funktionellen Konsequenzen ist eine biophysikalische Charakterisierung der verschiedenen Strahlenarten erforderlich.

Die biologische Wirkung ionisierender Strahlung wird von der Ionisationsdichte (Zahl der Ionisationsereignisse bezogen auf die Wegstrecke, die von den ionisierenden Teilchen durchlaufen wird) maßgeblich beeinflusst. Während diese Größe in Gasen mit Hilfe von LET-Spektrometern gut zu messen ist, kann sie in flüssigen und festen Körpern selbst nicht beobachtet werden. Man verwendet für diese Stoffe den Begriff des linearen Energieübertragungsvermögens.

Das lineare Energieübertragungsvermögen L_{dE} geladener Teilchen mit der Energie E in einem Stoff ist der Quotient aus dem mittleren Energieverlust dE , den ein Teilchen in diesem Stoff innerhalb einer Weglänge ds infolge von Stößen mit einer Energieübertragung kleiner als ΔE erleidet, und der Weglänge ds .

$$L_{\Delta E} = \left(\frac{dE}{ds} \right)_{\Delta E}$$

Die gebräuchliche Einheit ist keV/ μ m (24).

2.4 DNA-Schäden und Reparatur

Durch Einwirkung ionisierender Strahlung werden verschiedenartige Schäden an der DNA induziert.

1. Einzel- und Doppelstrangbrüche
2. Veränderung, Freisetzung und Zerstörung der Basen Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin, woraus Strangbrüche resultieren können.
3. Inter- und intra-molekulare Vernetzung, sowie partielle Denaturierung (s. Abb. 1).

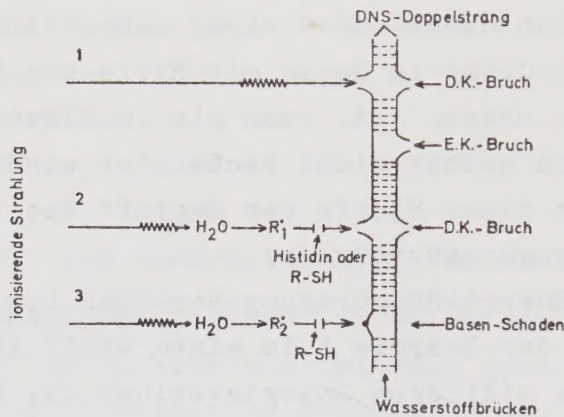


Abb. 1 Schematische Darstellung des Strahlenschadens an der DNA, modifiziert nach W. SZYBALSKI.

1. Direkte Strahlenwirkung, die zu Doppelstrang- und Einzelstrangbrüchen führt, 2. Indirekte Strahlenwirkung, die ebenfalls Doppelstrang- und Einzelstrangbrüche hervorruft und von Radikalfängern unterdrückt wird, 3. Indirekter Strahleneffekt, der Basenveränderung bewirkt, er hängt von der Gegenwart des Sauerstoffes ab und kann durch Substanzen mit Sulfhydrylgruppen unterdrückt werden.

Die experimentellen Untersuchungen zeigen unterschiedliches Verhalten von Bakterien bei Veränderung der Ionisierungsdichte der Strahlung. Im Modell von MUNSON und NEARY wird die Abnahme der Strahlenempfindlichkeit mit wachsendem LET durch Einstrangbrüche in der DNA erklärt, die ja hauptsächlich durch indirekte Strahlenwirkung entstehen. Zeigen die Bakterien aber bei locker ionisierender Strahlung eine geringe Strahlenempfindlichkeit, mit steigendem LET dagegen eine Zunahme mit einem Maximum, so wird dieses Verhalten auf Doppelstrangbrüche in der DNA zurückgeführt.

Reaktionen durch Radikale können vernachlässigt werden, da nur selten zwei Reaktionen im Bereich der beiden DNA-Stränge erfolgen. Bei locker ionisierender Strahlung liegen die Energieabsorptionsakte im Mittel weiter auseinander als die beiden DNA-Stränge (1,20).

Die Wahrscheinlichkeit für einen Doppelstrangbruch ist also gering bei Strahlung mit niedriger Ionisierungsdichte, steigt dann aber mit wachsendem LET.

Da der Abstand der beiden Stränge ca. 10^{-7} cm beträgt, liegt das Maximum bei einer linearen Energieübertragung von 60 eV.

Doppelstrangbrüche müssen im DNA-Molekül zu ernsthaften Folgen führen, da die Integrität des genetischen Informationsbestandes zerstört wird; Strahlenarten mit höherem LET müssen also biologisch wirksamer sein. Diese Tatsache wird auch durch die "relative biologische Wirksamkeit" RBW (relative biological effectiveness) beschrieben.

Die RBW ist der Quotient der Dosis von 250 kV Röntgenstrahlung, die in Bezug auf die Wirkung den gleichen biologischen Effekt erzeugt, und der interessierenden Strahlenart (7,20,56,57).

In Anwesenheit von Sauerstoff ist die Strahlenwirkung bei Strahlenarten mit niedrigem LET etwa um den Faktor 3 größer als in Abwesenheit. Die dafür verantwortlichen biologischen Vorgänge sind noch nicht hinreichend geklärt, doch läßt sich der Mechanismus der Sensibilisierung durch Sauerstoff am einfachen System der Oxydation von Eisen (Fricke-Dosimeter) erläutern. Diese Tatsache wird durch den OER-Faktor (Oxygen enhancement ratio) beschrieben.

$$\text{OER} = \frac{D_{N_2}}{D_{O_2}}$$

Der OER drückt somit den Anteil der indirekten Strahlenwirkung aus, der mit steigendem LET abnimmt (14,82,109).

Im Prinzip lassen sich verschiedene Mechanismen der Reparatur unterscheiden:

1. Verknüpfung der Bruchstelle in einem Strang auf enzymatischem Weg (rejoining).
2. Die schadhafte Stelle wird aus dem Strang geschnitten, anhand des gegenüberliegenden Matrizenelements neu synthetisiert und eingefügt (excision-repair).
3. Die Reparatur erfolgt nach der DNA-Replikation (post replication repair).

Durch die Verwendung von radioaktiv markierten organischen Bausteinen der DNA wurde die DNA-Synthesehemmung an verschiedenen Zelltypen in Gewebekultur oder im lebenden Organismus weitgehend untersucht. Während bei manchen Bakterienarten unmittelbare Störungen der DNA-Synthese erst bei Dosen in der Größenordnung von 10^4 rad nachgewiesen wurden, treten diese in stark proliferierenden Geweben von Säugetieren schon bei Strahleninsult von einigen rad auf (52,53,102).

2.5 Dosis-Effekt-Beziehung

Strahleneffekte nehmen im allgemeinen mit der Dosis zu, zeigen aber dabei recht unterschiedliche Abhängigkeiten von der Dosis. Unter dem Begriff Dosis wird derjenige Energiebetrag verstanden, der in dem bestrahlten Material absorbiert wird. Die Einheit der Energiedosis ist das rad (röntgen absorbed dose). Bei einer Dosis von 1 rad wird im bestrahlten Material eine Energie von 100 erg/g absorbiert.

Als Effekt wird die Zahl oder der Bruchteil der Einheiten verstanden, welche nach Bestrahlung mit verschieden hohen Dosen die betreffende Testreaktion zeigt. Den relativen Anteil der jeweils noch intakten Einheiten bezeichnen wir mit $S(D)$.

$$S(D) = \frac{\text{Zahl der noch intakten Einheiten}}{\text{Zahl der ursprünglich vorhandenen Einheiten}}$$

Der Anteil, der den Effekt zeigenden, inaktivierten Einheiten sei $E(D)$. Es gilt die folgende Beziehung:

$$E(D) = 1 - S(D)$$

Durch Multiplikation mit 100 ergibt sich der prozentuale Anteil des Effekts als Funktion der Dosis (53,62). Solche Dosis-Effekt-Beziehungen untersucht die biologische Dosimetrie unter der Voraussetzung, daß der Effekt mit der Dosis in einer reproduzierbaren Beziehung steht, d.h., für die gleiche Strahlenartdosis und unter gleichen Bedingungen erhält man auch den gleichen Effekt. Dabei spielt allerdings die Strahlenart und die Dosisleistung eine große Rolle. Werden lebende Objekte vergleichender Einwirkung von Strahlen mit unterschiedlichem LET ausgesetzt, so kann die Wirkung bei gleicher absorbiertener Energie unterschiedlich stark sein, oder anders ausgedrückt: zur Erzielung der gleichen Effekte werden unterschiedlich hohe Dosen benötigt.

2.6 Methoden der biologischen Dosimetrie

2.6.1 Biologische Dosimetrie mit Hilfe des Studiums der lymphozytären Chromosomenaberrationen

Strahleninduzierte Chromosomenaberrationen können in jeder Zellart auftreten, bei der sich das chromatische Material während der Kernteilung in Chromosomenform anordnet. Die von T.C. HSU entwickelte Technik ermöglicht ihre genaue quantitative Erfassung. Durch kurzfristige Behandlung mit hypotoner Lösung werden die in der Metaphase arretierten Zellen zur Quellung gebracht.

Nach der Fixierung lassen sich die einzelnen Chromosomen darstellen und färben. Morphologische Veränderungen der Chromosomen können in solchen Präparaten relativ leicht erkannt werden. Besonders geeignet zum Studium der Chromosomenaberrationen des Menschen sind die peripheren Blutlymphozyten, die leicht ohne Belastung für den Patienten gewonnen werden können. Durch stimulierende Substanzen, wie Phythämagglutinin, können sie zur Zellteilung angeregt werden.

	Chromosomenaberrationen					Chromatidaberrationen	
	Normal	Terminale Deletion	Interstitielle Deletion	Ringchromosom	Inversion	einfacher Chromatidbruch	Isochromatidbruch
Intrachromosomal							
Interchromosomal	Normal	Dicentrisches Chromosom		Symmetrische Translokation		Chromatidtranslokation	
						symmetrisch	asymmetrisch
							

Abb. 2: Schema der zytologisch beobachtbaren Chromosomen- und Chromatidaberrationen (M. BAUCHINGER)

Die durch Strahleninsult hervorgerufenen Abnormalitäten unterscheiden sich in ihrer Struktur und Stabilität. Verschiedene zytologisch beobachtbare Chromosomenaberrationstypen sind in der Abbildung 2 dargestellt. Die Zahl der induzierten Chromosomenaberrationen steigt dosisabhängig. Die Steigung der Dosis-Effekt-Kurve ist für die verschiedenen Typen unterschiedlich. Chromosomenveränderungen, die aufgrund eines einzelnen Strahlenabsorptionseignisses entstehen (Einbruch-Aberration), weisen eine lineare Dosisabhängigkeit auf, dagegen Doppelbruch-Aberrationen, sowie Ring- und dizentrische eine quadratische (27,31,32).

Die entsprechenden Beziehungen sind:

$$y = c_1 + \alpha d \quad \text{für Einbruch-Aberrationen}$$

$$y = c_2 + \beta d^2 \quad \text{für Doppelbruch-Aberrationen}$$

wobei:

y: Zahl der Aberrationen

$c_{1,2}$: Zahl der spontanen Aberrationen

d: Dosis

α/β : die pro Dosis d bzw. d^2 induzierte
Zahl der Aberrationen pro Zelle im
Durchschnitt

Das Verhältnis der Koeffizienten α/β hat die Dimension einer Dosis und wird mit λ bezeichnet und "Umschlagdosis" genannt.

Abbildung 3 zeigt die Dosis-Effekt-Beziehungen für dizentrische Aberrationen nach Röntgen- und Neutronenbestrahlung im Lymphozytensystem des peripheren Blutes. Neutronen weisen bei doppelt logarithmischer Darstellung einen linearen Anstieg der Kurven und höhere Aberrationshäufigkeit auf. Der Effekt bei Röntgenstrahlung nimmt mit der Dosis quadratisch zu. Das

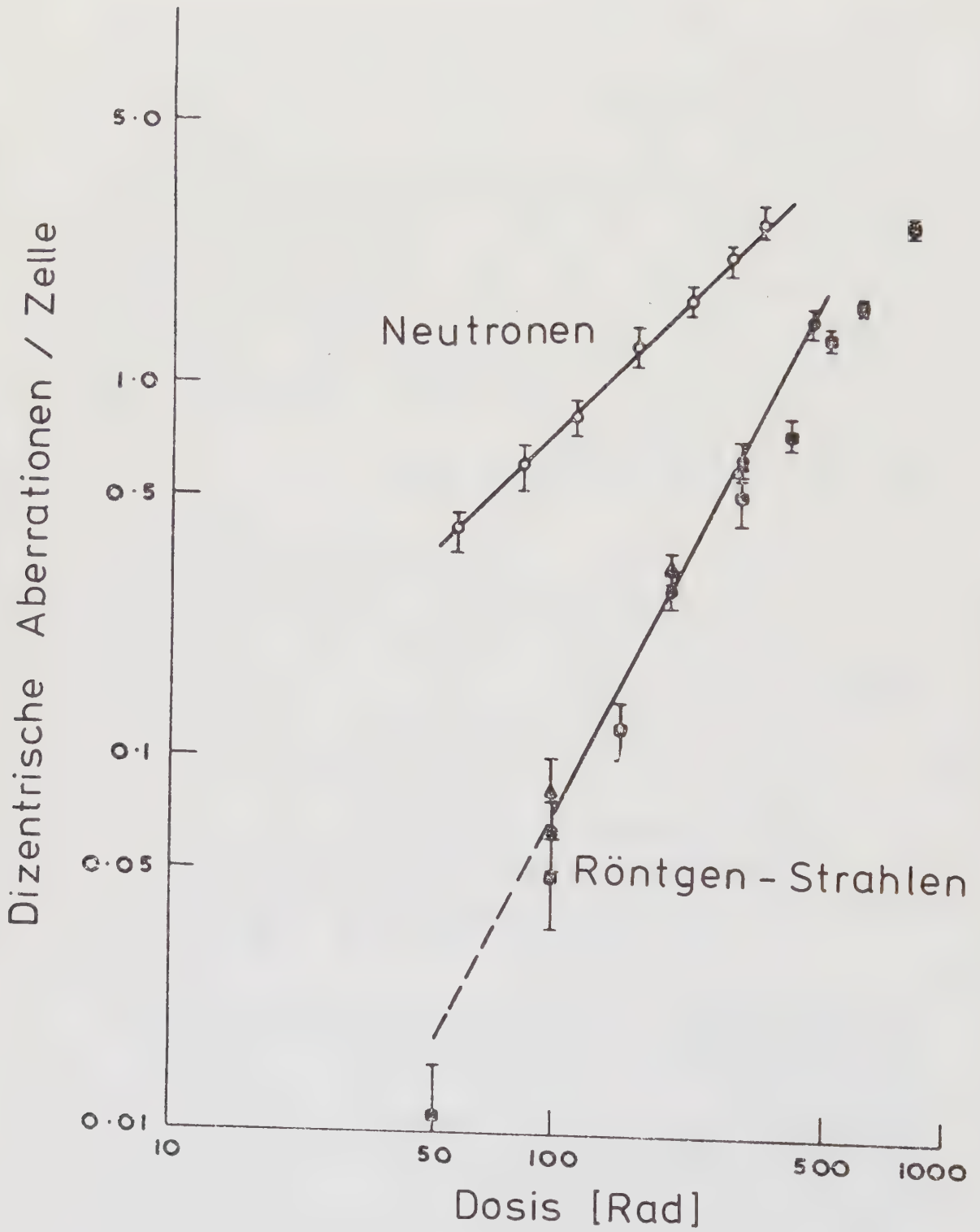


Abb 3 Dizentrische Aberrationen nach einer *in vitro* Be-
strahlung des gesamten Bluts. (DOLPHIN, PURROTT)

Verhalten der Kurven ist aufgrund der verschiedenen RBW der beiden Strahlenarten zu erklären. Während Neutronen im ganzen Dosisbereich Doppelbruchaberrationen verursachen, wächst die Wahrscheinlichkeit eines solchen Ereignisses bei Röntgenstrahlen mit zunehmender Dosis. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) verringert sich also mit steigender Zahl der Doppelbruchaberrationen.

In vivo und in vitro Bestrahlungen zeigten für Lymphozyten identische Dosiseffektbeziehungen. Dies erlaubt mit Hilfe von Kalibrierungskurven, aus einer bestrahlten Lymphozytenkultur die von einem lebenden Organismus absorbierte Strahlendosis durch Messung der in den peripheren Lymphozyten erzeugten Aberrationen abzuschätzen. Mit diesem Verfahren kann man Strahlendosen ab 20 rad nachweisen.

Sehr wichtig für die Bestimmung der absorbierten Dosis aus den Chromosomenaberrationen ist die Beachtung folgender Punkte (32):

1. Zeitlicher Abstand zwischen Strahlenexposition und Blutentnahme, da die Zahl der Zellen mit Chromosomenaberrationen mit der Zeit nach der Bestrahlung variiert.
2. Alter der zu untersuchenden Person, da sich eine gewisse Altersabhängigkeit der Aberrationshäufigkeit gezeigt hat.
3. Teilkörperbestrahlung; es werden meist (z.B. bei therapeutischer und diagnostischer Anwendung ionisierender Strahlen) nur umschriebene Körperregionen bestrahlt. Wenn nach Teilkörperbestrahlung sich die strahlenbelasteten Lymphozyten im Gesamtkörper-Lymphozytenpool vermischen, nehmen die relativen Einbruch- und Doppelbruchwerte ab. Information über die tatsächlich applizierte Dosis liefert in diesem Fall das Verhältnis der beiden Größen, das im Wesentlichen konstant bleibt.

4. Wegen ihrer unterschiedlichen Stabilität verhalten sich Chromosomenaberrationen anders nach akuter Strahlenbelastung als nach chronischer.

Obwohl die Messung der Chromosomenaberrationen gegenwärtig als die brauchbarste und nützlichste Methode zur biologischen Dosimetrie erscheint, ist sie auch mit gewissen Nachteilen verbunden. Sie benötigt einen großen Zeitaufwand, ist relativ aufwendig und technisch kompliziert und somit an entsprechend eingerichtete Labors gebunden, die über standardisierte Methoden verfügen. Die Fülle der Faktoren, von denen die Ausbeute von Chromosomenaberrationen abhängt, machen es um so schwerer signifikante Befunde zu erheben, je kleiner die Dosis ist. Erst bei Dosen größer als 20 - 50 rad akuter Ganzkörperbestrahlung ist es mit einer gewissen Sicherheit möglich, reproduzierbare Dosis-Effekt-Beziehungen abzuleiten.

2.6.2 Biologische Dosimetrie auf der Basis von Veränderungen des Stoffwechsels und dem Nachweis von biochemischen Abbauprodukten im Blutserum und im Urin

Ganzkörper- und Teilkörperbestrahlung führen zu Konzentrationsänderungen von Enzymen oder von biochemischen Abbauprodukten im peripheren Blut, im Urin, sowie im Gewebe. Es wurde versucht, daraus reproduzierbare Dosis-Effekt-Beziehungen für die biologische Dosimetrie zu erhalten.

Die wichtigsten biochemischen Indikatoren sind (32):

1. Enzyme im Serum. Folgende Enzyme zeigen nach Ganzkörperbestrahlung eine erhöhte Konzentration:
Lactat-Dehydrogenase, Malat-Dehydrogenase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase sowie alk. Phosphatase.

Aufgrund der großen Abweichungen sind allerdings keine reproduzierbaren Aussagen möglich.

2. Harnpflichtige Substanzen. Von den harnpflichtigen Substanzen zeigt die kurzfristige Ausscheidung des Desoxycytidins, ein Abbauprodukt der DNA, eine relativ gute Relation zur absorbierten Dosis. Brauchbare Werte ergeben sich aber erst oberhalb von 50 rad. Da die Desoxycytidin-Ausscheidung nicht nur für die Bestrahlung spezifisch ist, kann diese Methode für die biologische Dosimetrie nur begrenzt verwendet werden.
3. Körpertemperatur. Der strahleninduzierte Gewebezerrfall führt zu einer Freisetzung von biogenen Aminen und somit zu einer Erhöhung der Körpertemperatur. Dies ist ein ebenfalls unspezifischer Strahleninsultindikator.
4. Neutronenaktivierung. Neutronenbestrahlung verursacht die Aktivierung bestimmter Elemente (z.B. Kupfer bei Bestrahlung mit langsamen Neutronen, Schwefel und Magnesium für Neutronen von 0,1 - 14 MeV). Empfindliche Zähler können anhand der typischen Spektren die radioaktiven Elemente nachweisen. Die verursachte Aktivierung ist ein Maß für die Höhe der Neutronenabsorption.

2.6.3 Zelluläre morphologische und funktionelle Veränderungen als Strahlendosimeter

Durch Bestrahlung werden Zellen mit abnormen morphologischen Zeichen stigmatisiert, wie Kernverklumpung, aberrierendes Chromatin, multiple Kerne, Basophilie des Cytoplasmas und Größenzunahme. Die quantitative Analyse ist allerdings sehr schwierig, da die Stigmatisierung nach relativ niedriger Strahlenbelastung außerordentlich selten ist.

2.7 Biologische Dosimetrie mit Hilfe der Einbaurate von radioaktiven Indikatoren

Die Entwicklung der Meßtechnik und die Anwendung radioaktiver Indikatoren erlaubt eine genauere Untersuchung der zellulären Leistung der Synthese des genetischen Materials, nämlich der Desoxyribonukleinsäure (DNA). So wurde z.B. die strahlenbedingte Störung der Zellproliferation im blutbildenden System mit Hilfe des Einbaus von radioaktivem Eisen (^{59}Fe) gemessen (68). Die Einbaurate radioaktiv markierter DNA-Vorläufer kann Informationen liefern über die durch Strahleninsult bedingten Änderungen der Syntheseleistung des genetischen Materials (85).

Man benutzt radioaktiv markierte DNA-Vorläufer (wie z.B. Thymidin, das mit Tritium oder mit Kohlenstoff-14 markiert ist), deren Einbau in die DNA durch ihre Strahlung gemessen werden kann.

Nach der von PORSCHE und FEINENDEGEN entwickelten Technik wird anstelle von markiertem Thymidin Joddesoxyuridin benutzt, welches chemisch gesehen ein Thymidin-Analog darstellt (86,87,88).

2.7.1 5-Jod-2'-Desoxyuridin (IUdR)

Pyrimidine, die anstelle der Methylgruppe ($r=2.0 \text{ \AA}$) in Stellung 5 ein Brom- oder Jodatome ($r=2.15 \text{ \AA}$) enthalten, werden ähnlich wie das TdR spezifisch in die DNA eingebaut. Besondere Bedeutung haben hierbei die mit den Jodisotopen ^{131}J ($T_{1/2}=8,05\text{d}$) und ^{125}J ($T_{1/2}=60 \text{ d}$) markierten Desoxyuridine erlangt. Beide sind Gammastrahler mit einer für Langzeitmessungen günstigen Halbwertszeit. Die Messung ist extern mit Hilfe von Scintillationsdetektoren leicht möglich. (Abb. 4)

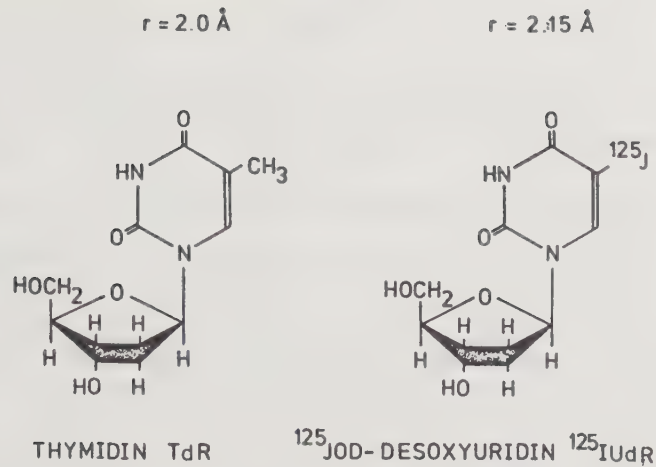


Abb. 4 Molekülstruktur der DNA-Vorläufer Thymidin (TdR) und Joddesoxyuridin (IUdR)

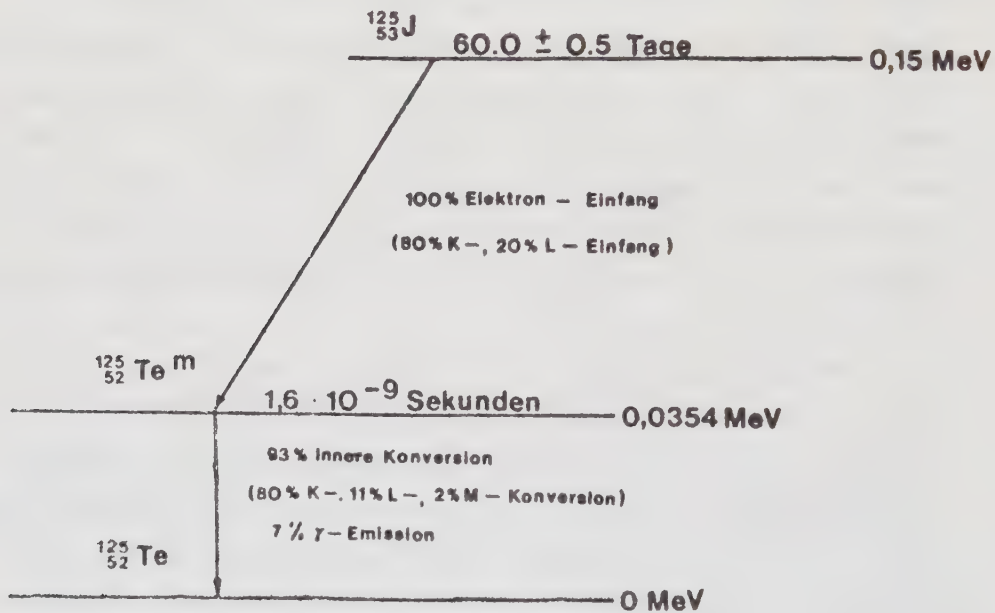
Wird einer proliferierenden Zelle IUdR angeboten, so baut diese den DNA-Vorläufer während der S-Phase spezifisch ein. Die nicht verwerteten Vorläufer-Moleküle werden abgebaut und sind im intakten Organismus innerhalb von etwa 24 Stunden ausgeschieden. Es ist daher möglich, Jod rasch und spezifisch in das genetische Material zu bringen. Das fixierte Jod ist biologisch stabil gebunden und geht nur beim Zelltod verloren. Die Wiederverwertung von markierten Abbauprodukten kann praktisch vernachlässigt werden. Somit kann das genetische Material für die gesamte Lebenszeit der Zelle und ihrer Nachkommen mit Radiojod markiert werden. Als Indikator eignen sich sowohl ¹³¹Jod als auch ¹²⁵Jod. Wir verwenden vorzugsweise ¹²⁵Jod mit einer Halbwertszeit von 60 Tagen und einer weichen γ -Strahlung von 35,5 keV für die Untersuchungen bei kleinen Versuchstieren, d.h. Mäusen (30,33,16,37,41,91,58,100,87).

2.7.2 Zerfall von $^{125}_{53}\text{J}$

Wie das Zerfallsschema zeigt, findet der Zerfall von $^{125}_{53}\text{I}$ der vom Auger-Effekt begleitet ist, in zwei Stufen statt

1. Durch Elektroneneinfang mit 80 % K-Einfang und 20 % L-Einfang erfolgt der Übergang zu einem metastabilen Zustand des $^{125}_{52}\text{Te}$ ($T_{1/2}=60\text{d}$).
2. Der metastabile Zustand des $^{125}_{52}\text{Te}$ geht mit einer Halbwertszeit von $T_{1/2}=1,6 \times 10^{-9} \text{ sec}$ durch innere Konversion oder Aussendung von Gammastrahlung in den Grundzustand des $^{125}_{52}\text{Te}$ über.

(29,97,99)



Zerfallsschema des J^{125}

2.8 Ganzkörperuntersuchungen

2.8.1 Relative ^{125}I UdR-Einbaurate

Eine Ganzkörperbestrahlung führt zur Depression der DNA-Synthese und damit zu einer Reduzierung der relativen Einbaurate von Jod-125-Desoxyuridin, die nicht nur von der absorbierten Dosis, sondern auch von der Zeit zwischen Bestrahlung und Vorläuferinjektion abhängig ist.

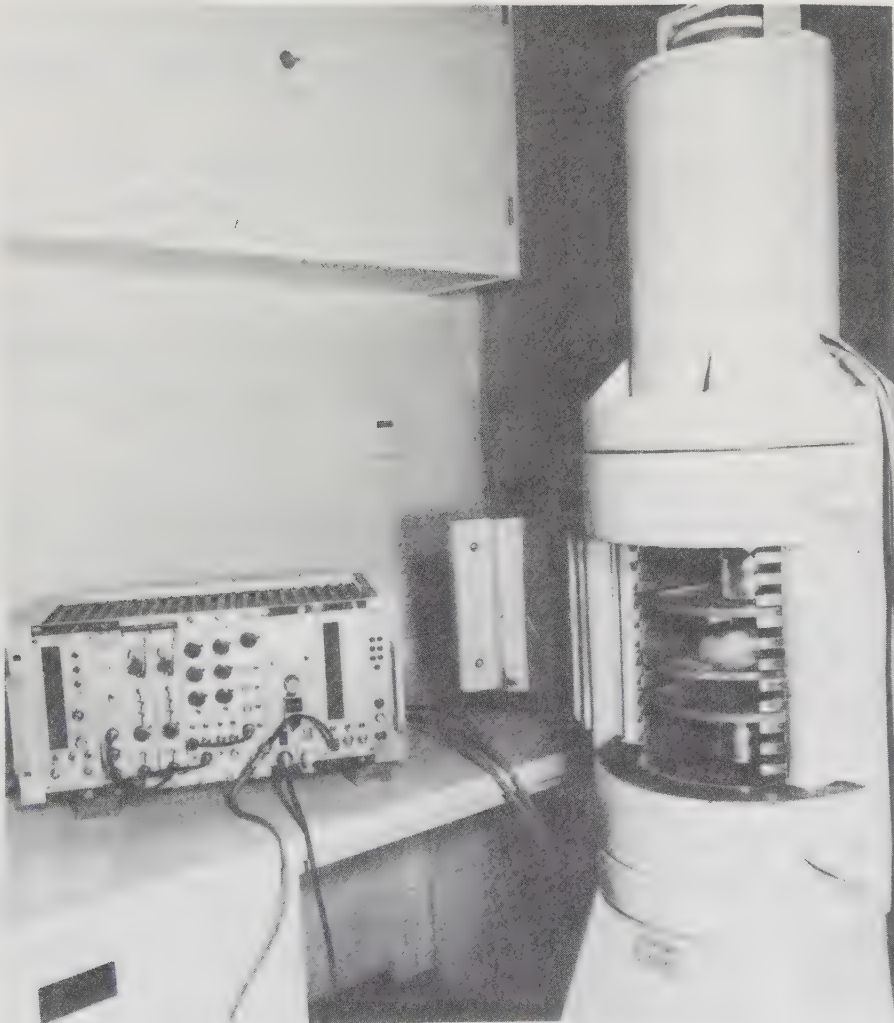


Abb. 5 Ganzkörper-Zähler für Versuchstiere des
Instituts für Medizin der KFA

Nach einem bestimmten Zeitintervall Δt erfolgte eine i.v. Injektion von 2μ Ci $^{125}\text{IUdR}$ und eine Minute nach der Vorläuferinjektion die Bestimmung der injizierten Aktivität mit einem Ganzkörperzähler für Kleintiere (Abb. 5) (85, 86, 87, 96).

Zwei Tage vor Versuchsbeginn und dann fortlaufend wurde das Trinkwasser der Tiere durch eine 0,1 %ige NaJ-Lösung ersetzt, um die Jodspeicher im Körper zu blockieren. 48 Stunden nach der Injektion erfolgte die Bestimmung der im Ganzkörper gebundenen Aktivität.

Der auf die gleiche Injektionsmenge normierte Quotient aus den Messungen der bestrahlten und scheinbestrahlten Tiere ist die Einbaurrate. Sie ist abhängig von der absorbierten Dosis und dem Zeitintervall zwischen Strahlenexposition und Injektion.

In Abb. 6 ist die Einbaurrate als Funktion der Dosis dargestellt und die Injektionsintervalle zwischen Bestrahlung und IUdR-Injektion 0,5h, 2h, 4h, 24h, 48h, 72h als Parameter.

Während die 0,5h-Kurve die strahleninduzierte Depression der DNA-Syntheserate zeigt, addieren sich nach 2 oder 4 Stunden noch Zellzyklus- und Zelltodeffekte.

Nach 48 und 72 Stunden zeigt sich eine erhöhte Einbaurrate, als Ausdruck einer erhöhten DNA-Syntheserate. Dies ist als Kompensationseffekt für einen zeitlich zurückliegenden Zelltod zu betrachten.

In Abb. 7 wird die relative Einbaurrate als Funktion der Zeitdifferenz zwischen Bestrahlung und Injektion dargestellt. Die Dosisparameter betragen 25, 50, 100, 200 und 500 rad. Alle Kurven weisen bei 4 Stunden ein dosisabhängiges Minimum der Einbaurrate auf. Bei einer Injektion von $^{125}\text{-Joddesoxyuridin}$ 4 Stunden nach der Bestrahlung ist die Depression der Einbaurrate am empfindlichsten.

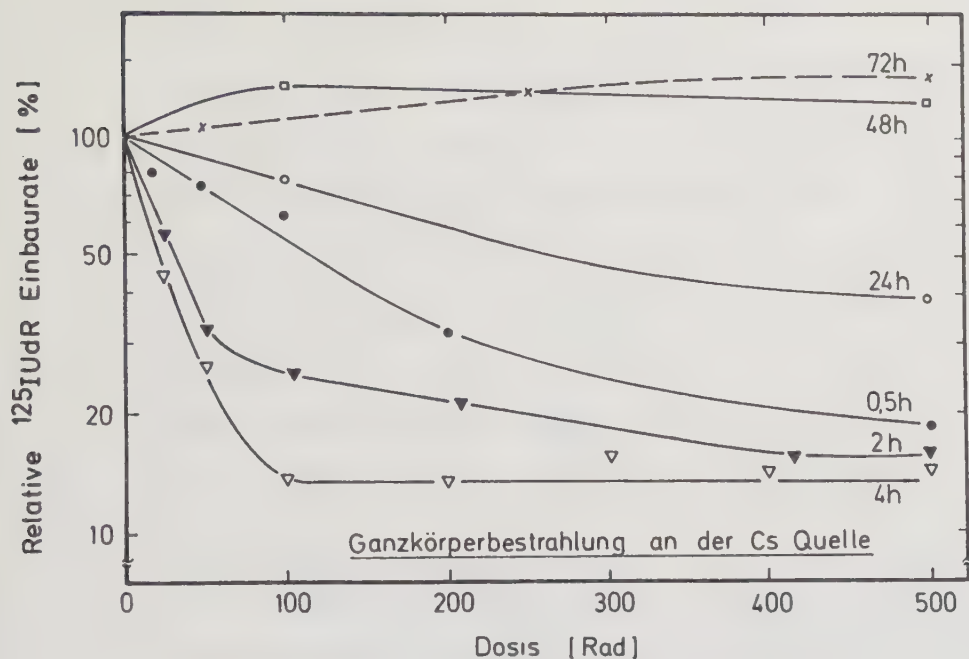


Abb. 6 Abhängigkeit der ^{125}I UdR-Einbaurrate von der Bestrahlungsdosis bei unterschiedlichem Zeitintervall Δt zwischen Bestrahlung und Injektion

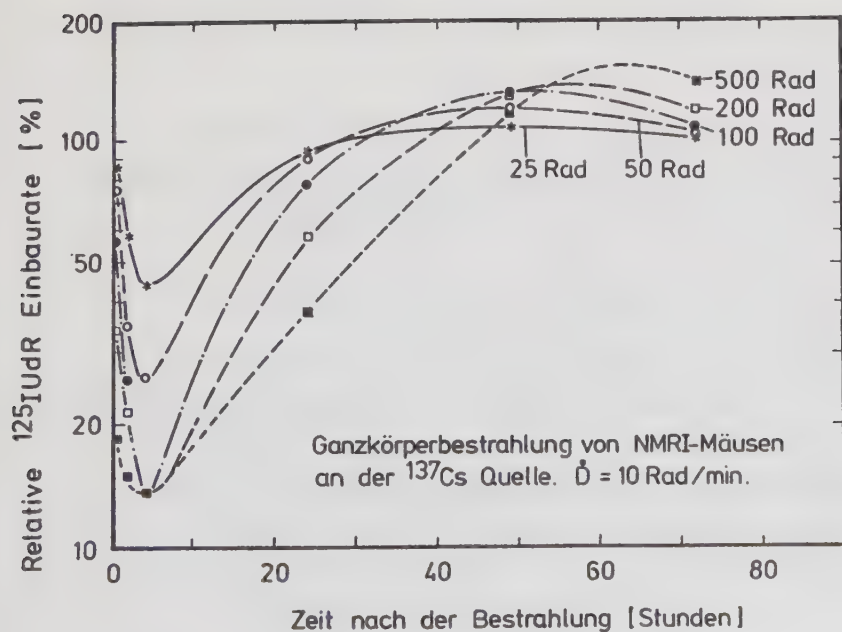


Abb. 7 Abhängigkeit der ^{125}I UdR-Einbaurrate vom Zeitintervall Δt zwischen Bestrahlung und Vorläuferinjektion

2.8.2 Aktivitätsverteilung

Da die Ganzkörperergebnisse den integralen Effekt aller Organe widerspiegeln, wurde untersucht, welche Organe für den in Abb. 7 gezeigten Kurvenverlauf verantwortlich sind, bzw. bei welchem Organ die Dosis-Effekt-Beziehung die größte Strahlenempfindlichkeit zeigt.

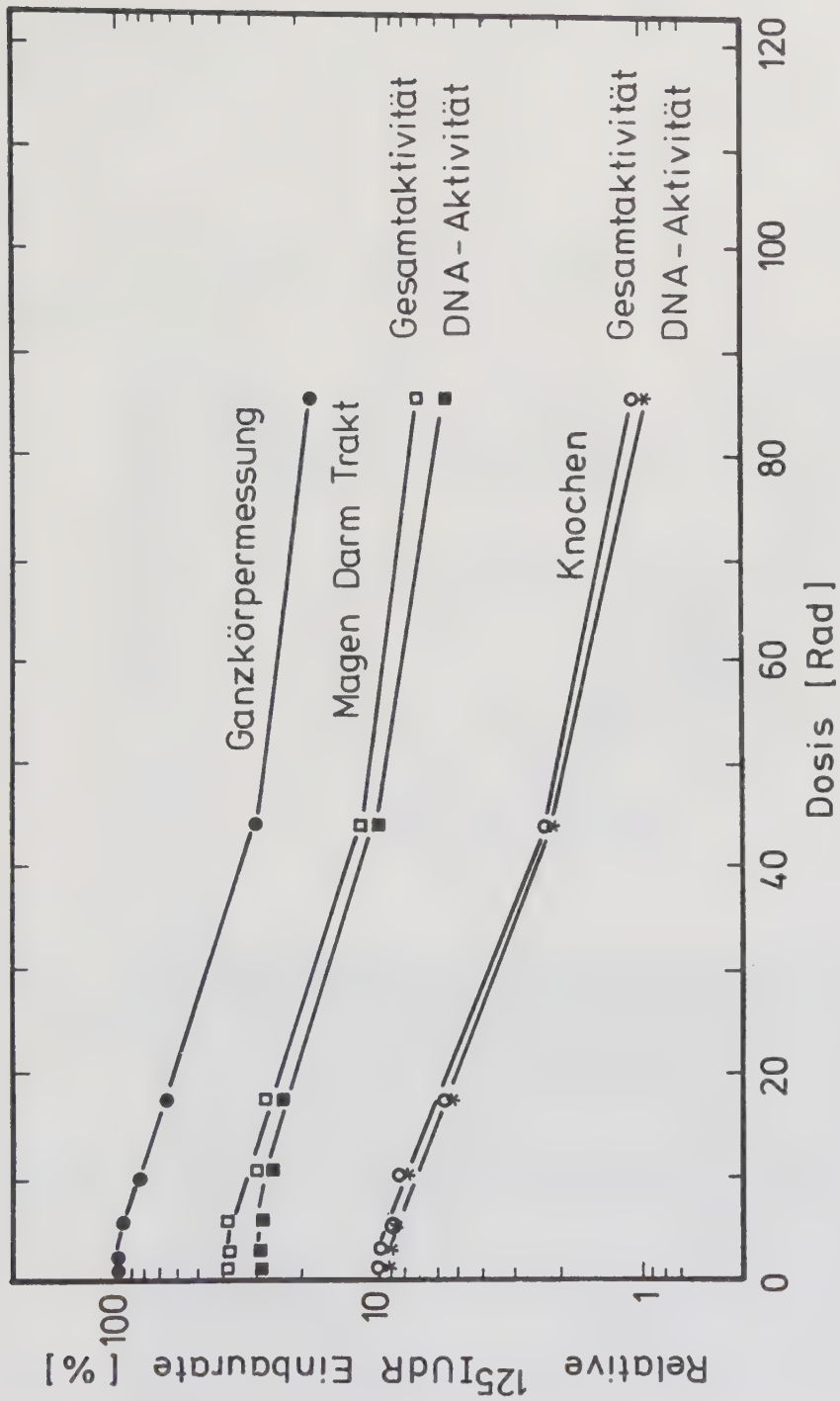
Dazu wurden Gruppen von 10 NMRI-Mäusen mit Dosen von 0 - 86 rad an der Cs-Quelle ganzkörperbestrahlt. Nach 4 Stunden erfolgte die Injektion von $2\mu\text{Ci } ^{125}\text{IUdR}$ und 48 Stunden später die Ganzkörperaktivitätsmessung. Anschließend wurden die Tiere getötet und jeweils Femur, Magen, Dickdarm, Blinddarm und Dünndarm entfernt.

In der nächsten Abbildung (Abb. 8) sind die Ergebnisse dieser Aktivitätsmessung aufgestellt. Man erhält sowohl für den Magen-Darm-Trakt, als auch für die Knochenmarkszellen Dosis-Effekt-Kurven, die einen ähnlichen Verlauf zeigen, wie die Ganzkörperkurven. Etwa 40 % der eingebauten Aktivität findet man im Magen-Darm-Trakt, 10 % in Zellen des blutbildenden Systems. Der Rest wird im wesentlichen in den Lymphknoten, im Thymus und in der Haut fixiert. (36,54). Wie die biochemische Analyse zeigt, sind dabei im Mittel 95 % der Organaktivität in der DNA gebunden, so daß die Organaktivitätsmessung unmittelbar die DNA-Aktivität widerspiegelt.

Am empfindlichsten reagieren die Knochenmarkszellen auf eine Bestrahlung, da eine γ -Dosis von 10 rad bereits eine erkennbare Depression der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate verursacht.

Nachdem sich gezeigt hat, daß bei der Auswahl eines geeigneten Zeitabstandes Δt die relative Einbaurate von Joddesoxyuridin ein empfindlicher und reproduzierbarer Indikator für die Ganzkörperdosis ist, wurden in vitro Untersuchungen an Knochenmarkszellen eingeleitet, um auf diese Weise zu einer biologischen Dosimetrie zu kommen.

Abb.8 Aktivitätsverteilung nach Ganzkörper-
bestrahlung



3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Versuchstiere

Zur Bestimmung von Dosis-Effekt-Kurven wurden Gruppen von weiblichen Albinomäusen vom Stamm NMRI verwendet. Da die Strahlenempfindlichkeit vom Alter der Tiere abhängt (Abb. 9), wurden für die Versuche nur solche Tiere verwendet, die am gleichen Tag geboren waren und bei Versuchsbeginn gleiches Gewicht aufwiesen. Das Gewicht der Tiere betrug 23 g, das Alter war 8 Wochen.

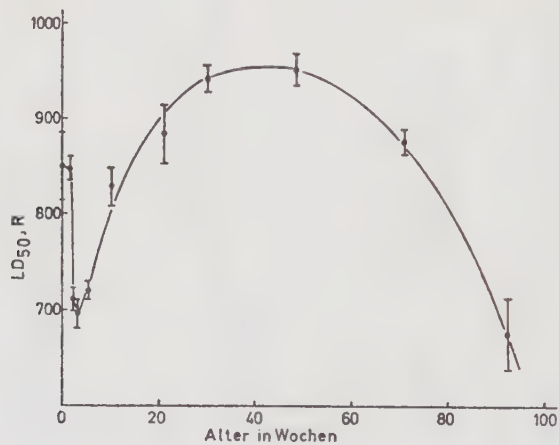


Abb. 9 Die Strahlenempfindlichkeit von Mäusen (SAS/4) in Abhängigkeit vom Alter (M.L. CROSSFILL, P.J. LINDOP u. J. ROTBLAT)

Die Tiere wurden zu fünf in Makrolon-Käfigen gehalten. Als Futter erhielten sie Altromin 1115 im Überschuß.

3.2 Bestrahlung

Die Versuchstiere wurden unter gleichartigen Bedingungen mit γ -Strahlen der ^{137}Cs -Quelle, mit 15 MeV-Neutronen und mit Zyklotronneutronen einer mittleren Energie von 6 MeV bestrahlt. Die Kontrolltiere wurden unter gleichen Bedingungen scheinbestrahlt.

3.3 γ -Bestrahlung

Die γ -Bestrahlung erfolgte an der Caesium- 137 -Strahlenquelle im Institut für Medizin der KFA Jülich (Abb. 10).

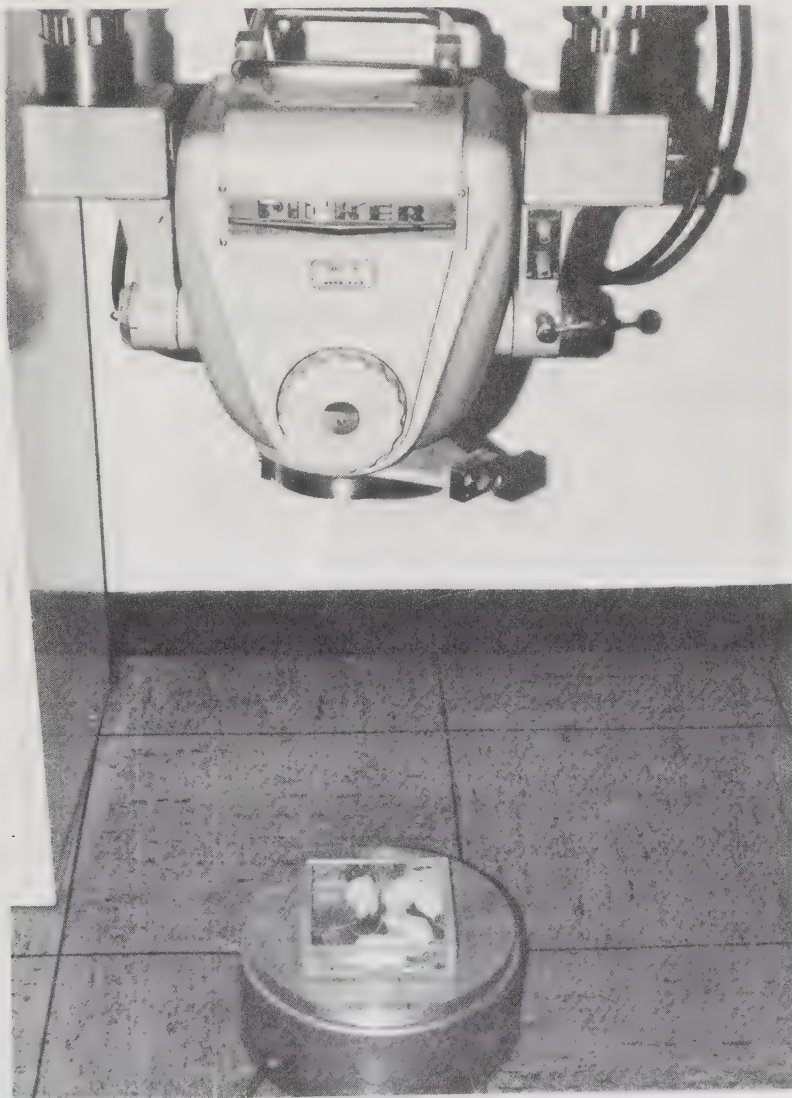


Abb. 10 ^{137}Cs -Quelle des Inst. für Medizin der KFA Jülich

Die Strahlenquelle besteht aus dem Caesium-Isotop ^{137}Cs ($T_{1/2} = 30\text{a}$) und einem geringen Anteil von ^{134}Cs ($T_{1/2} = 2,3\text{a}$). Unter Aussendung eines Elektrons zerfällt das ^{137}Cs zu 92 % in das metastabile Barium-Isotop $^{137\text{m}}\text{Ba}$ und zu 8 % in das stabile Isotop ^{137}Ba .

Die Energie des ausgesandten Elektrons beträgt im ersten Fall 0,52 MeV, im zweiten Fall 1,18 MeV. Nach Aussendung eines Gammaquants (Energie 0,662 MeV) geht das $^{137\text{m}}\text{Ba}$ in das ^{137}Ba über. Den Hauptbeitrag zur wirksamen Dosisleistung liefert die γ -Strahlung des $^{137\text{m}}\text{Ba}$ und die β -Strahlung des ^{137}Cs , die in der Quelle, bzw. in der Umhüllung in Bremsstrahlung umgewandelt wird (Abb. 11). Das Caesium-Isotop liegt als CsCl vor.

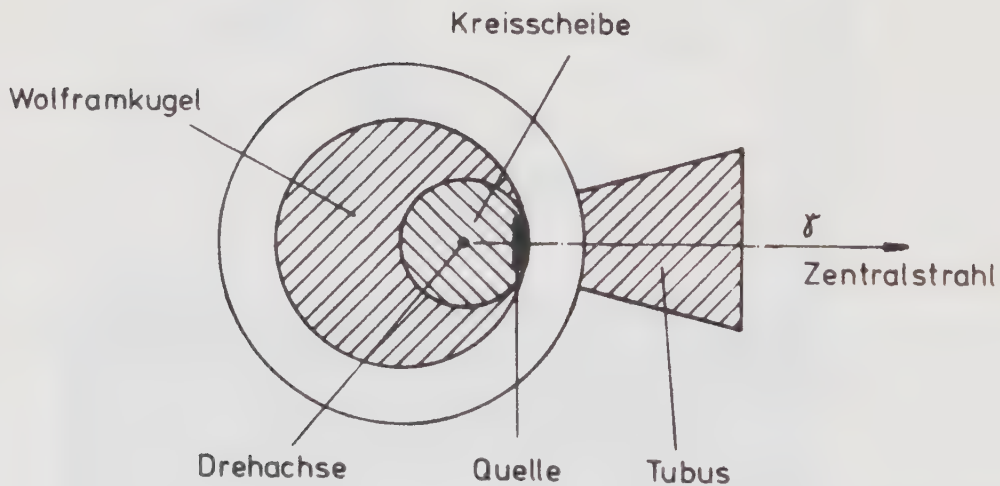


Abb. 11 Schematische Darstellung der ^{137}Cs -Quelle

Das CsCl befindet sich im inneren Zylinder eines Doppelzylinders, der aus Stahl besteht. An der Peripherie einer Kreisscheibe, die in einer Wolframkugel drehbar um ihre Achse eingebaut ist, ist dieser doppelwandige Zylinder befestigt. Bei der Bestrahlung befindet sich die Quelle an der Peripherie, und bei der Sicherheitsposition wird sie durch Drehung in die Mitte der Wolframkugel gebracht (59,45).

Die γ -Bestrahlung an der ^{137}Cs -Quelle erfolgt mit einer Dosisleistung von 10 rad/min. Während der Bestrahlung befinden sich die Tiere in einem Plexiglaskäfig, der mit konstanter Umdrehungsgeschwindigkeit im Abstand von 74 cm von der Quelle rotiert. Die applizierten Dosen betrugen 0,24, 0,38, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300 rad.

3.3.1 γ -Dosimetrie

Die Dosimetrie an der Cs-Quelle wurde mit einer PHILIPS-Ionisationskammer und mit Thermolumineszenzdosimetern vom Typ 100 durchgeführt.

3.3.2 Thermolumineszenz-Dosimetrie

Die TL-Dosimeter 100 sind LiF-Kristalle. Sie speichern die absorbierte Strahlenenergie in Form von Veränderungen ihres Gitteraufbaus. Beim Erwärmen des Kristalles bilden sich die Veränderungen zurück, und ein Teil der hierbei freiwerdenden Energie wird als Thermolumineszenzlicht emittiert, das ein Maß für die

absorbierte Dosis darstellt. LiF-Dosimeter zeigen geringe γ -Energieabhängigkeit einem linearen Zusammenhang zwischen Thermoolumineszenzlicht und Dosis im Bereich von 0,1 bis 10^3 rad. (24)

Während der Bestrahlung der Versuchstiere wurden gleichzeitig auch TL-Dosimeter 100 mitbestrahlt. Nach 24 Stunden wurden die Dosimeter am Gerät TOLEDO 654 ausgewertet.

Der Umrechnungsfaktor betrug:

$$1 \text{ rad} = 1,48 \text{ Einheiten des Geräts}$$

Der Fehler betrug bei Einzelkalibrierung maximal 2 %.

3.3.3 Ionisationskammer

Zur Bestimmung der γ -Dosisleistung $\dot{D}$ wurde eine kalibrierte luftäquivalente Ionisationskammer verwendet. Die die physikalische Einheit vom MONITOR in Röntgen pro Minute (r/min) angegeben wurde, erfolgte die Umrechnung in rad/min durch die Beziehung

$$\dot{D}_{\gamma} / \text{rad/min} = f(E_{\gamma}) \cdot \dot{D}_{\gamma} / \text{r/min}$$

Abb. 15 zeigt die Abhängigkeit des Faktors f von der Photonenenergie für Wasser, Knochen und Muskelgewebe. Daraus ist zu entnehmen, daß für Knochen $f = 0,92 \text{ rad/r}$ ist (44,45,72,73).

Die Dosisleistung betrug $\dot{D} = 10$ rad/min bei einem Abstand von 74 cm von der Quelle.

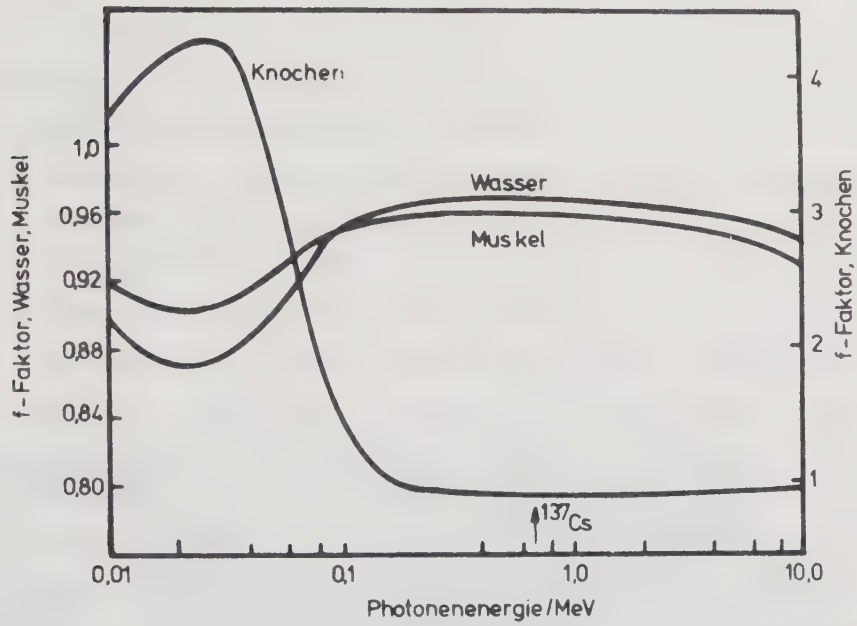


Abb. 15 f-Faktor als Funktion der Photonenenergie

3.4 Neutronenbestrahlung

3.4.1 Neutronengenerator

Die Bestrahlung mit schnellen Neutronen erfolgte am Neutronengenerator vom Typ DYNAGEN 300 (Fa. Radiation Dynamics, Westbury, Long Island, USA) über die DT-Reaktion.

Das DYNAGEN-System ist ein Deuteronenbeschleuniger mit hoher Stromstärke. Als Target dient ein rotierendes Tritiumtarget (Fa. Nukem, Wolfgang, Hanau/Main). Ein Duoplasmatron, das sowohl atomare als auch molekulare Ionen des Deuteriums produziert, liefert einen Ionenstrahl bis zu 8 mA, der in mehreren Stufen mit einer Spannung von maximal 300 kV beschleunigt wird. Das Vakuumsystem besteht aus einer Öldiffusionspumpe und einer mechanischen Vorpumpe. Das Target ist mit 70 Ci Tritium auf einer dünnen Titanschicht beladen und macht eine Umdrehung pro Sekunde. Die Targetkühlung erfolgt mit Wasser. Zur Abschirmung befindet sich die Maschine in einer Grube, die Wände bestehen aus 60 cm Schwer- und 60 cm Normalbeton. Durch ein Labyrinthsystem erfolgt der Zugang zur Maschine (71,87,116).

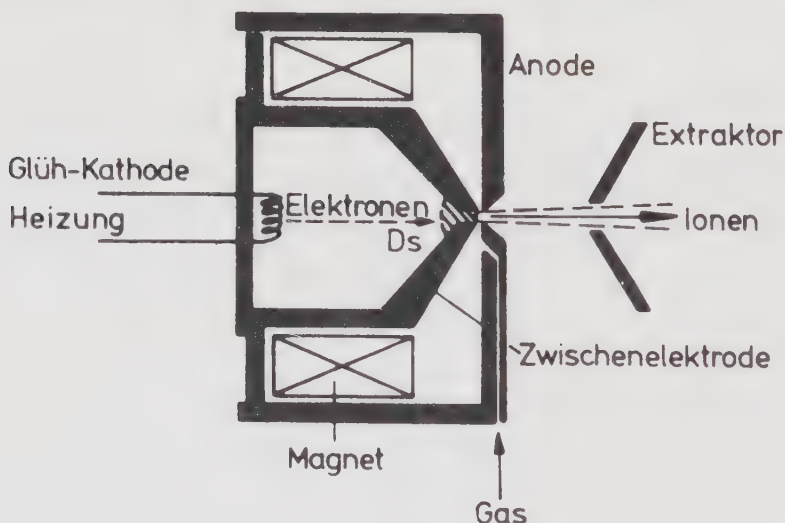


Abb. 12 Schematische Darstellung der Duoplasmatron-Ionenquelle

Zur Überwachung der Quellstärke und zur Steuerung der Bestrahlung auf eine vorgegebene Dosis wurden ein neutronenempfindlicher Szintillationszähler und ein Halbleiterdetektor verwendet.

Während der Bestrahlung rotierten die Tiere in einem Karussell um die Strahlenachse. Die Neutronen-Dosen betrugen 0,2, 0,34, 0,5, 1, 2, 5, 11, 20, 28, 50, 100 rad. Die Neutronen-Dosis-Leistung betrug je nach Targetalter 1 - 2 rad/min, der γ -Anteil war 7 % der Neutronendosis (24,45,83).

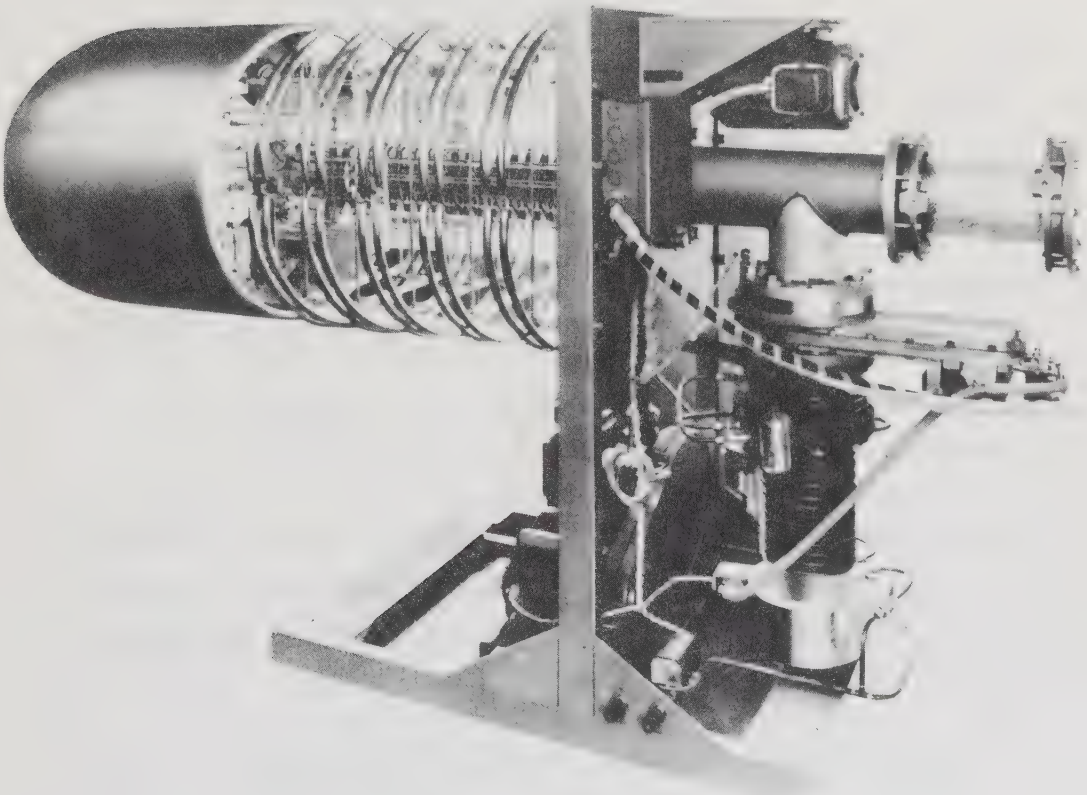


Abb. 13 Neutronen-Generator DYNAGEN 300

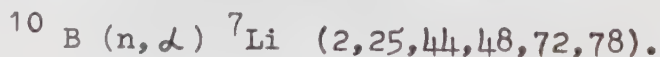
3.4.2 Kompaktzyklotron CV28

Das Zyklotron CV28 ist eine Isochron-Maschine mit variabler Energie. Sie beschleunigt geladene Teilchen mit folgenden Daten:

Teilchen	Energiebereich	Externer Strahlenstrom
Protonen	2 - 25 MeV	70 μ A
Deuteronen	3 - 14 MeV	100 μ A
Helium-3 ⁺⁺	5 - 36 MeV	70 μ A
Helium-4 ⁺⁺	6 - 28 MeV	50 μ A

Die Neutronen werden durch die Reaktion ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ erzeugt. Durch ein dickes, wassergekühltes Berylliumtarget, Flächengewicht 278 mg/cm^2 , wird eine hohe Neutronenausbeute von $5 \cdot 10^{12} \text{ n/s/100 } \mu\text{A}$ ermöglicht. Die spektrale Energieverteilung hat eine mittlere Neutronenenergie von 6 MeV, die maximale Neutronendosisleistung im Abstand von 125 cm vom Target ist 35 rad/min.

Hinter dem Target befindet sich ein Kollimator mit auswechselbaren Einsätzen für die Ausblendung verschiedener Feldgrößen. Zur Abschirmung der Neutronen ist er schichtweise aufgebaut (Eisen, boriertes Preßholz usw.). Zuerst werden die Neutronen durch inelastische und elastische Stöße gebremst; anschließend erfolgt die Absorption über die Reaktion



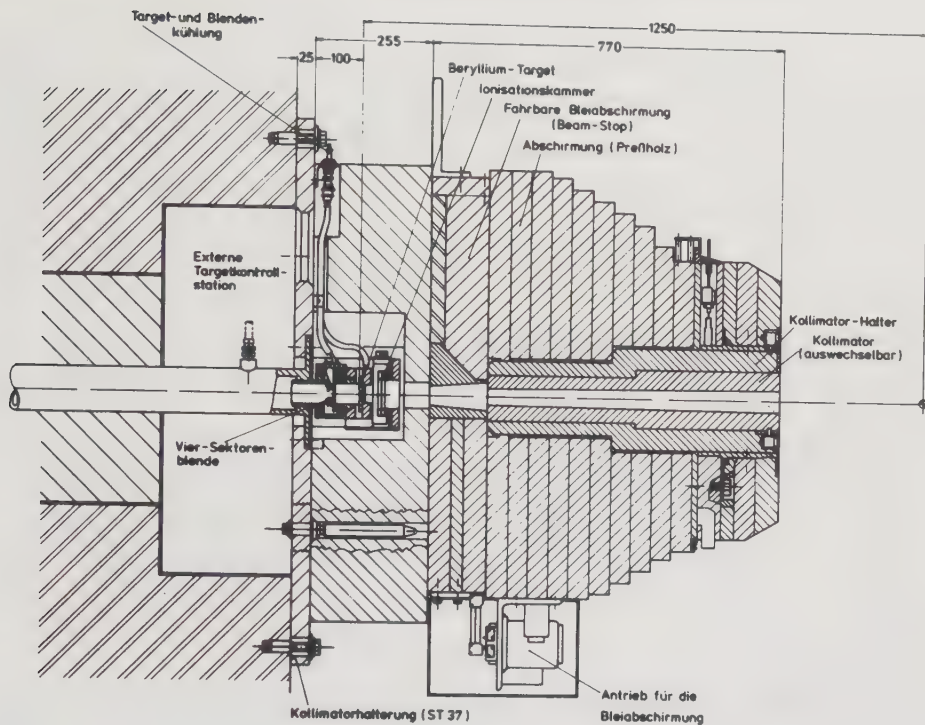


Abb. 14 Neutronenkollimator für biologische
Bestrahlungsexperimente
(The Cyclotron Corporation)

Die Bestrahlung der Mäuse fand in einem Abstand von 3,5 cm vom Kollimator statt. Der Targetstrom betrug $8 \mu\text{A}$ und die Deuteronenenergie $E_d = 14 \text{ MeV}$. Die Öffnung des Kollimators hatte einen Durchmesser von 23,5 cm. Die Bestrahlungsdosen betrugen 0,2, 0,5, 1, 5, 20, 50, 100 rad. Der γ -Dosisanteil betrug 5 % der gemessenen Neutronendosis.

3.5 Neutronendosimetrie

In der Praxis wird die Erzeugung von Neutronen und die Ausblendung eines Strahlenbündels stets von einem γ -Strahlenfeld begleitet. Da die beiden Strahlenarten unterschiedliche biologische Wirkungen zeigen, ist zur Charakterisierung des gemischten Strahlenfeldes eine selektive Bestimmung der Dosiskomponenten erforderlich. Für die Bestimmung der Neutronenenergiedosis muß außerdem die Energieverteilung der Neutronen berücksichtigt werden.

Auf Grund der aufgezeigten Problematik und bedingt durch die relativ kleinen zu applizierenden Dosen wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung der tatsächlichen Dosis und zur Kontrolle der Dosisleistung verwendet.

Die Steuerung der Neutronenbestrahlung erfolgte am Neutronen-Generator über einen geeichten, neutronenempfindlichen Szintillationszähler und einen Halbleiterdetektor; am Zyklotron dagegen über eine unmittelbar vor dem Target befindliche Doppelionisationskammer, über den Targetstrom und die Bestrahlungszeit. Zur Eichung der obengenannten Systeme, bzw. zur direkten und indirekten Bestimmung der tatsächlichen Dosis und Dosisleistung wurden die im Folgenden beschriebenen Methoden verwendet.

3.5.1 Siliziumdioden

Die Siliziumdosimeter 5422 sind Halbleiterdioden, die zur Bestimmung der Dosis von schnellen Neutronen im Bereich von 10 - 3000 rad geeignet sind. Die Diode besteht aus einem PIN-System, welches durch die Diffusion von Bor oder Phosphor in kristallines Silizium erzeugt wird. Die Bestrahlung der Dioden bedingt - durch die dabei auftretenden Stoßwechselwirkungen und Kernum-

wandlungen - die Änderung der elektrischen Eigenschaften. Dies führt zu einem Anstieg des Spannungsabfalls, wenn man bei einem konstanten Strom von 25 mA mißt. Die verwendeten PIN-Dioden (System Hafo) erlauben die Bestimmung der Fluenz im Bereich von $4 \cdot 10^9$ bis $4 \cdot 10^{11}$ n/cm², entsprechend 30 - 3000 rad. Die Empfindlichkeit ist nahezu energieunabhängig im Bereich von 0,2 - 15 MeV; die differentielle Empfindlichkeit beträgt ca. 0,7 mV/rad bei einem Strom von 25 mA. Das Ablesegerät 3806 erlaubt in einfacher Weise die Auswertung der Dosimeter (42, 43, 90, 105). Aufgrund ihres Meßbereichs wurden die Siliziumdioden erst bei der Dosimetrie von Strahlungsdosen über 30 rad verwendet. Der Fehler lag bei 15 %.

3.5.2 Spaltspurverfahren

Für die absolute Bestimmung der Energiedosis wurde das Spaltspurverfahren benutzt. Das Dosimeter besteht aus einer sauberen Makrofol-E-Folie, die auf eine dünne Folie von Natururan oder Thorium gelegt wird. Das ganze wird von einer Cd-Umhüllung umgeben (Abb. 16).

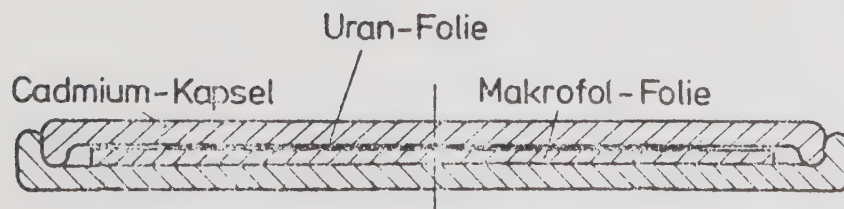


Abb. 16 Schematische Darstellung des Spaltspurdetektors

Die schweren Ionen und Spaltfragmente, die bei der Bestrahlung von Neutronen entstehen, erzeugen in der Makrofol-E-Folie Spuren, wobei die Anzahl der Spuren innerhalb einer bestimmten Fläche ein Maß für die Neutronenfluenz ist. (24.43.79.83).

Unter Benutzung des Umrechnungsfaktors $1,16 \cdot 10^{-5}$ Spuren/Neutron/barn ergibt sich für 15MeV-Neutronen:

$$1 \text{ rad} = 1460 \text{ Spuren/cm}^2$$



Abb. 17 Spurengröße nach 20 und 40 min Ätzzeit

Die Auswertung der Spurendetektoren erfolgte an einem Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung. Vorher wurden die Makrofol-E-Folien in einer 30%-igen Kalilauge bei 60° 20 - 40 min geätzt, abgewaschen und getrocknet. Die Spurengrößen sind in Abhängigkeit von der Ätzzeit am gleichen Ort, bei gleicher Vergrößerung in Abb. 17 gezeigt.

3.5.3 Aktivierungssonden

Die Aktivierungssonden bestehen aus Substanzen, bei denen eine Wechselwirkung mit Neutronen zur Bildung radioaktiver Kerne führt. Aus der induzierten Aktivität kann die Neutronenflußdichte und die Neutronenfluenz unter folgenden Bedingungen berechnet werden (10,24):

1. Die Reaktion liefert ein radioaktives Nuklid, dessen Aktivität absolut bestimmt werden kann und das selbst eindeutig zu identifizieren ist.
2. Die Abhängigkeit des Wirkungsquerschnittes von der Neutronenenergie ist bekannt.
3. Die Energieverteilung der Neutronen ist bekannt.
4. Die Halbwertszeit liegt in der Größenordnung von einigen Minuten bis zu einigen Tagen.

Folgende Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen der induzierten Aktivität und der Neutronenflußdichte ($\varphi(E)$):

$$A = \int_{E_S}^{\infty} \varphi(E) \sigma(E) dE$$

Dabei ist A = Sättigungsaktivität bezogen auf einen Targetkern

$\sigma(E)$ = Wirkungsquerschnitt der Schwellwertreaktion

E_s = Schwellwertenergie

Wenn die Energieverteilung der Neutronen nicht bekannt ist, erhält man eine Näherung des Neutronenspektrums mit Hilfe der Multi-Gruppen-Methode. Die Energieverteilung wird durch die Aktivität verschiedener Schwellwertsonden ermittelt. Ein Vergleich mit den bekannten Wirkungsquerschnitten ermöglicht dann Aussagen über das Neutronenspektrum; hierzu ist die Entfaltung des Integrals notwendig. Der betrachtete Energiebereich läßt sich in N Intervalle unterteilen, und die obige Gleichung wird in eine Summe von N Integralen zerlegt. Aktiviert man mehrere Detektoren, so ergibt sich für den i -ten Detektor:

$$A_i = \int_{E_1}^{E_2} \varphi(E) \sigma_i(E) dE + \dots + \int_{E_N}^{\infty} \varphi(E) \sigma_i(E) dE$$

Ist, im einfachsten Fall, der Wirkungsquerschnitt in den einzelnen Energiegruppen $K = i, \dots, N$ konstant, so ist die Sättigungsaktivität für den i -ten Detektor:

$$A_i = \sum_{k=1}^N \varphi^k \sigma_i^k$$

wobei

$$\varphi^k = \int_{E_k}^{E_{k+1}} \varphi(E) dE$$

Aus N Energiegruppen und N Detektoren ergibt sich ein lineares Gleichungssystem mit φ^k als Unbekannte. Die Lösung des Systems ist eindeutig, wenn die Wirkungsquerschnitte linear unabhängig sind.

Ist die Energieverteilung der Neutronen bekannt, so kann der effektive Wirkungsquerschnitt der Schwellwertreaktion über die Beziehung

$$\sigma_{\text{eff}} = \frac{\int_0^{E_{\text{max}}} \sigma(E) \varphi(E) dE}{\int_{E_s}^{E_{\text{max}}} \varphi(E) dE}$$

berechnet werden (13,15,21,23,24,50,70,98).

Aus der Neutronenfluenz und der Energieverteilung kann die First-Collision-Dose berechnet werden, die bei dünnen Bestrahlungsobjekten gut mit der Energiedosis $D(E)$ übereinstimmt. Besitzen die Neutronen des Strahlungsfeldes eine Energieverteilung, so muß über das Spektrum integriert werden. Unter Verwendung des Fluenz-Kerma-Konversionsfaktors

$$d_k(E) = \frac{D(E)}{\phi}$$

ergibt sich die Energiedosis

$$D = \sum_j \phi_j d_{kj}$$

oder mit

$$d_{k_{\text{eff}}} = \frac{\int_0^{E_{\text{max}}} \phi(E) \cdot d_k(E) \cdot dE}{\int_0^{E_{\text{max}}} \phi(E) \cdot dE}$$

Für die monoenergetischen 15 MeV-Neutronen und die Zyklotron-Neutronen wurden folgende Fluenz-Kerma-Konversionsfaktoren ermittelt (75,106,115):

15 MeV-Neutronen:

$$d_k(15) = 60,6 \cdot 10^{-10} \text{ rad/cm}^2$$

Zyklotron-Neutronen:

$$\begin{aligned} d_{k_{\text{eff}}} (14 \text{ MeV } d \rightarrow \text{Be}) \\ = 42,8 \cdot 10^{-10} \text{ rad/cm}^2 \end{aligned}$$

Für die Neutronendosimetrie wurden Schwefeltabletten und Aluminiumfolien verwendet. Die β -Strahlung, mit einer Energie von 1,7 MeV, der Schwefeltabletten aus der Reaktion $^{32}\text{S}(n,p)^{32}\text{P}$ wurde mit einem Halbleiterdetektor gemessen. Die γ -Strahlung der Al-Folien, aus der Reaktion $^{27}\text{Al}(n,\alpha)^{24}\text{Na}$ wurde mit Hilfe eines Szintillationszählers gemessen.

Die absoluten Bestimmungen der Al-Folien-Aktivitäten erfolgte in der Zentralabteilung Allgemeine Technologie (ZAT) der Kernforschungsanlage Jülich.

3.5.4 Gewebeäquivalente und graphitische Ionisationskammer

Zur direkten Bestimmung der Neutronen- und Energiedosisleistung wurden eine gewebeäquivalente und eine graphitische Ionisationskammer verwendet, die es aufgrund ihrer unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten erlauben, die Dosisleistungen der einzelnen Strahlungskomponenten separat zu bestimmen (44,45).

Der Aufbau der Sekundärteilchen-Gleichgewichtssonde entspricht dem BRAGG-GRAY-Prinzip.

Finden in einem kleinen Hohlraum eines gewebeäquivalenten Materials keine merklichen Veränderungen der Energie- und Raumverteilung der Sekundärteilchen (z.B. Rückstoßprotonen) statt, und herrscht Sekundärteilchen-Gleichgewicht, so ist die durch die Sekundärteilchen hervorgerufene Ionisation proportional der Energie, die in der Volumeneinheit des den Hohlraum umgebenden Materials absorbiert wird.

Die gewebeäquivalente Ionisationskammer weist ein äquivalentes Verhalten des Wandmaterials sowie des Durchfluggases bezüglich der Neutronenstrahlung auf. Das gewebeäquivalente Wandmaterial setzt sich aus folgenden, in Gewichtsprozessen angegebenen Bestandteilen zusammen:

Kohlenstoff	87 %
Wasserstoff	10 %
Stickstoff	3 %.

(Hersteller: United Kingdom Atomic Energy Authority,
Aldermaston)

Das gewebeäquivalente Gas besteht aus folgenden prozentualen Volumenanteilen:

CH_4	64,4 %
CO_2	32,4 %
N_2	3,2 %

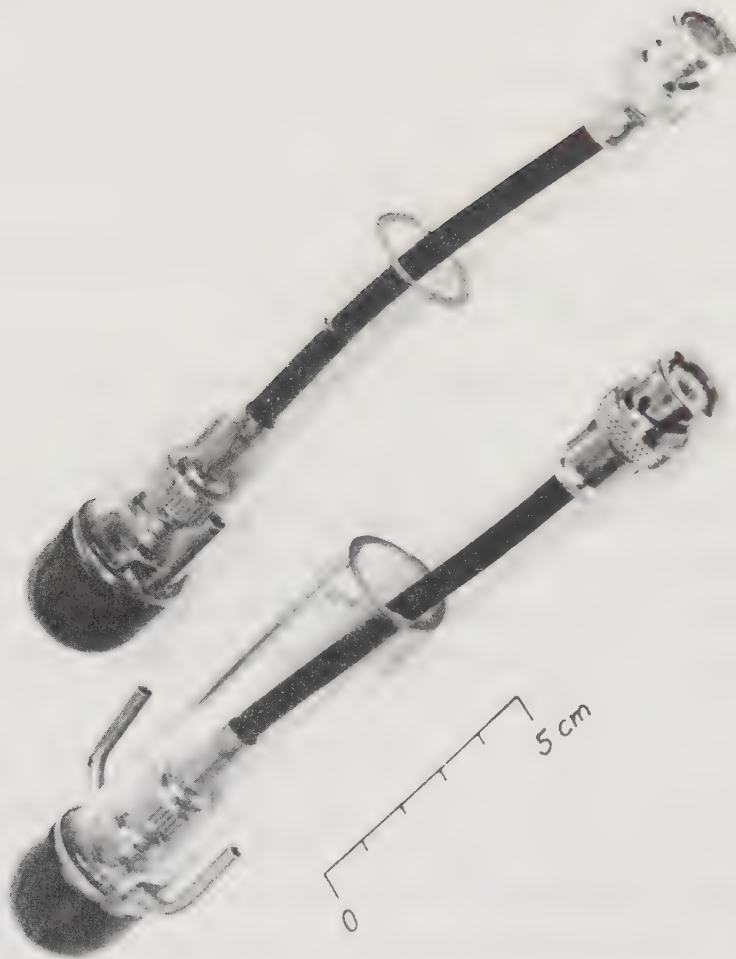


Abb. 18 Gewebeäquivalente und graphitische Ionisations-
kammer

Die Voraussetzung für das Sekundärteilchen-Gleichgewicht und die Realisierung des dosisproportionalen Effekts wurde geschaffen, indem die Wandstärke des Detektors so gewählt wurde, daß die Dicke der Kammerwand der maximalen Reichweite der im Kunststoff induzierten Rückstoßprotonen entspricht (4,19,49,63,64,73,94,101,104,113).

Da die gewebeäquivalente Ionisationskammer in einem gemischten Strahlenfeld nicht zwischen Neutronen und γ -Dosisleistung unterscheiden kann, muß die Meßanordnung durch einen Detektor mit geringer Neutronen-Empfindlichkeit ergänzt werden.

Die graphitische Ionisationskammer, die keinen Wasserstoff enthält und auf schnelle Neutronen kaum anspricht, dient als ergänzender Detektor zur gewebeäquivalenten Ionisationskammer da sie hauptsächlich für γ -Quanten eine ausreichende Sensibilität besitzt. Das Wandmaterial der graphitischen Ionisationskammer besteht aus reinem Reaktorgraphit. Kohlendioxyd wird als Durchflußgas verwendet. Abb. 18 stellt die zwei Ionisationskammern dar. Die wirksamen Ionisationskammervolumina wurden je zu $V_k = 2,8 \text{ cm}^3$ bestimmt, eine Volumengröße, die für eine Feldausmessung in Luft an der Kollimatoröffnung geeignet ist (44,73).

Über die unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten der beiden Kammern für die beiden Strahlenarten ist die anteilige Bestimmung der Neutronen-, bzw. γ -Dosis möglich.

3.5.5 TL -Dosimeter

Für die indirekte Messung der Neutronendosis am Neutronengenerator und Kompaktzyklotron wurden Thermolumineszenz-Dosimeter verwendet (9,11,12,112). Die Dosimeter weisen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Neutronen und γ -Strahlen auf. Die Neutronen-Empfindlichkeit der Dosimeter wurde verstärkt, indem man die Dosimeter in wasserstoffhaltigem Material einschloß. Es wurden folgende TLD-Typen benutzt:

	% ^6Li	% ^7Li
TLD 100	7,5	92,5
TLD 600	95,62	4,38
TLD 700	0,007	99,993

Die Dosisbestimmung erfolgte nach Kalibrierung der Dosimeter, und ihre Auswertung fand am TOLEDO-Gerät statt. Der Fehler betrug max. 6 %.

3.5.6 AGFA-Filme

Zur Bestimmung der γ -Komponente bei der Neutronenbestrahlung wurden AGFA-Filme benutzt. Die Auswertung der Filme erfolgte im Institut für Strahlenschutz der KFA Jülich. Der γ -Anteil betrug 7 % bei der Bestrahlung am Neutronengenerator und 5 % bei Bestrahlung am Kompaktzyklotron.

3.6 Markierung von isolierten Knochenmarkszellen mit $^{125}\text{IUdR}$

4 Stunden nach der Bestrahlung wurden die Tiere getötet und die Knochenmarkszellen aus einem Femur mit 4 ml TC 199-Lösung ausgespült. Das Medium TC 199 hat den gleichen osmotischen Druck wie die Zellen, so daß sie nicht zur Quellung kommen. Außerdem enthält TC 199 Substanzen, die für das Überleben der Zellen erforderlich sind (Tab. 1) (22).

TC - MEDIUM 199

Ingredients per liter

L-Arginine	70 mg	Hypoxanthine	0.3 mg	L-Glutamine	100 mg
L-Histidine	20 mg	Thymine	0.3 mg	Adenosinetriphosphate	1 mg
L-Lysine	70 mg	Uracil	0.3 mg	Adenylic Acid	0.2 mg
L-Tyrosine	40 mg	Thiamine	0.01 mg	Ribose	0.5 mg
DL-Tryptophane	20 mg	Riboflavin	0.01 mg	Desoxyribose	0.5 mg
DL-Phenylalanine	50 mg	Pyridoxine	0.025 mg	Bacto-Dextrose	1 g
L-Cystine	20 mg	Pyridoxal	0.025 mg	Tween 80	5.0 mg
DL-Methionine	30 mg	Niacin	0.025 mg	Sodium Acetate	50 mg
DL-Serine	50 mg	Niacinamide	0.025 mg	Iron (as Ferric Nitrate)	0.1 mg
DL-Threonine	60 mg	Para-aminobenzoate	0.01 mg	Sodium Chloride	8 g
DL-Leucine	120 mg	Biotin	0.01 mg	Potassium Chloride	0.4 g
DL-Isoleucine	40 mg	Folic Acid	0.01 mg	Calcium Chloride	0.14 g
DL-Valine	50 mg	Choline	0.5 mg	Magnesium Sulfate	0.2 g
DL-Glutamic Acid	150 mg	Inositol	0.05 mg	Dipotassium Phosphate	0.06 g
DL-Aspartic Acid	60 mg	p-Aminobenzoic Acid	0.05 mg	Monopotassium Phosphate	0.06 g
DL-Alanine	50 mg	Vitamin A	0.1 mg	Sodium Bicarbonate	0.35 g
L-Proline	40 mg	Calciferol	0.1 mg	Bacto-Phenol Red	0.02 g
L-Hydroxyproline	10 mg	Menadione	0.01 mg	Carbon Dioxide	to pH 7.2
Glycine	50 mg	α -Tocopherol	0.01 mg	Triple Distilled Water	1000 ml
L-Cysteine	0.1 mg	Phosphate	0.01 mg		
Adenine	10 mg	Ascorbic Acid	0.05 mg		
Guanine	0.3 mg	Glutathione	0.05 mg		
Xanthine	0.3 mg	Cholesterol	0.2 mg		

Tab. 1 Zusammensetzung des Mediums TC 199

Zur Bestimmung der ausgespülten Zellzahl pro Femur wurde 0,2 ml Zellsuspension mit 19,8 ml Natriumchlorid-Lösung verdünnt und 4 min nach Zugabe von 1 %-iger Saponinlösung am Coulter Counter ausgemessen. In der Saponinlösung werden die Erythrozyten aufgelöst und dadurch nur die Knochenmarkszellen gezählt. 2 ml der Suspension wurden nach 5 min Wasserbad bei 37°C mit $0,6\text{ }\mu\text{Ci}$ in $0,1\text{ ml }^{125}\text{IUdR}$ 10 min lang markiert.

Nach 5 min im Eisbad wurde der Vorgang mit 60 %-iger Perchlorsäure unterbrochen und die Proben 5 mal mit 5 %-iger Perchlorsäure gewaschen. Die Aktivität der Proben wurde in einem automatischen Szintillationszähler mit einem Bohrlochkristall ausgemessen.

3.6.1 Auswertung der Versuchsergebnisse

Die am Bohrlochkristall gemessenen $^{125}\text{IUdR}$ Zählraten der Proben führen zur Bestimmung der Einbaurates:

$$E = \frac{A_b / 10^6 \text{ Zellen}}{A_s / 10^6 \text{ Zellen}}$$

wobei:

E = relative Einbaurates von $^{125}\text{IUdR}$
 $A_{b,s}$ = Aktivität der ausgespülten Zellen der bestrahlten (b), bzw. der scheinbestrahlten (s) Tiere (dpm).

$A_{b,s}$ wird nach der Formel:

$$A_{b,s} = \frac{2 \cdot (Z_{b,s} - \text{BG})}{t_m \cdot a \cdot z} e^{\lambda t} \quad \text{errechnet.}$$

$Z_{b,s}$ = Gesamtzählrate der in 2ml Zellsuspension eingebauter IUdR-Aktivität, gemessen am AUTOGAMMA.

BG = Background-Messung am gleichen Zähler

t_m = Messdauer in Minuten

a = Zählausbeute für $^{125}\text{IUdR}$ im AUTOGAMMA

$e^{\lambda t}$ = Rückrechnungsfaktor auf t_0 , den Zeitpunkt der Markierung der Zellen.

z = ausgespülte Zellzahl

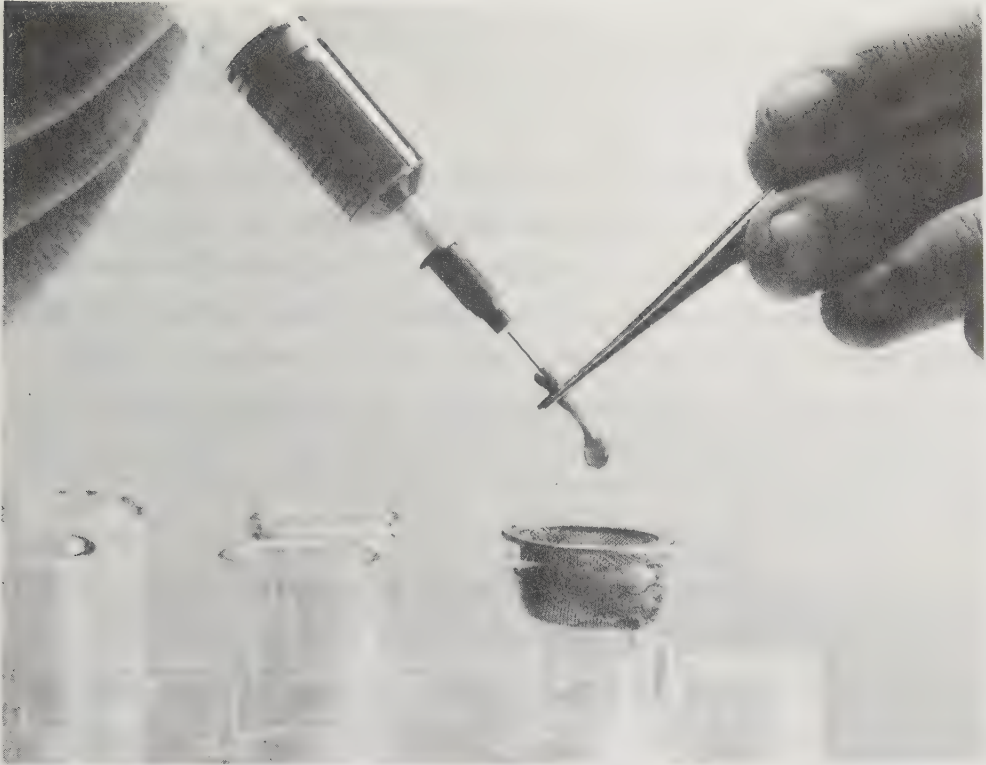


Abb. 19 Ausspülen von Knochenmarkzellen der Maus

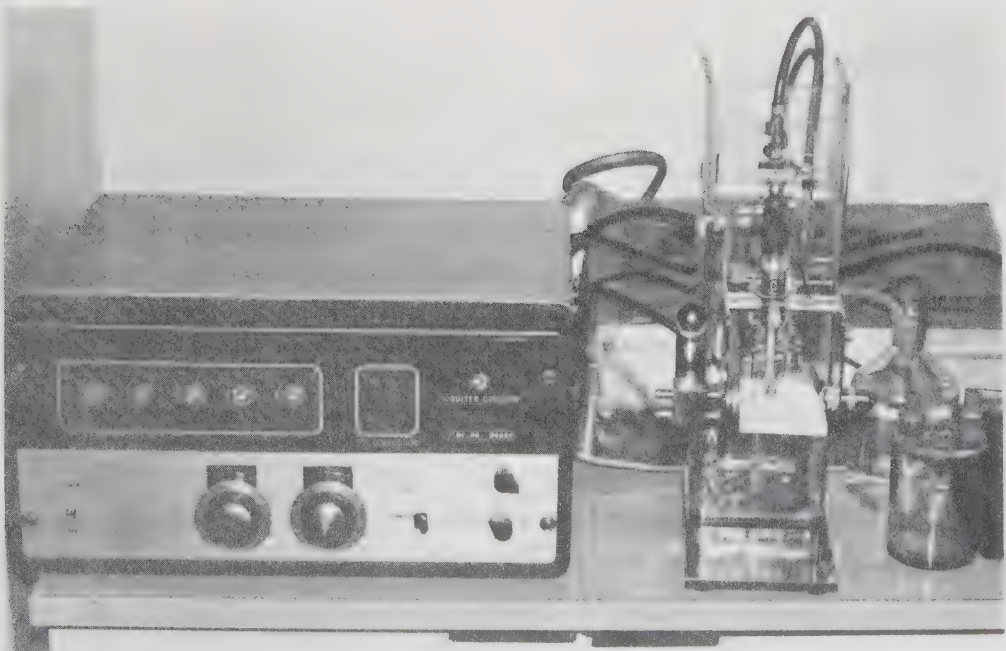


Abb. 20 Coulter-Counter

Der Multiplikationsfaktor 2 ergibt sich aus der Tatsache, daß von den insgesamt 4 ml Zellsuspension nur die Hälfte, also 2 ml inkubiert werden.

Für die Berechnung der tatsächlich ausgespülten Zellzahl pro Femur muß berücksichtigt werden, daß von 4 ml Zellsuspension nur 0,2 ml für die Coulter-Counter-Messung verwendet wurden. Durch Zugabe von 0,9%-iger NaCl-Lösung wurde die Suspension auf 20 ml verdünnt, wovon pro Messung vom Coulter-Counter allerdings nur 0,5 ml ausgezählt wurden. Damit ergibt sich die tatsächliche Zellzahl:

$$z = R \frac{20 \text{ ml}}{0,5 \text{ ml}} \frac{4 \text{ ml}}{0,2 \text{ ml}} = R \cdot 800$$

R = gemessene Zellzahl am Coulter-Counter

4. ERGEBNISSE

4.1 γ -Bestrahlung

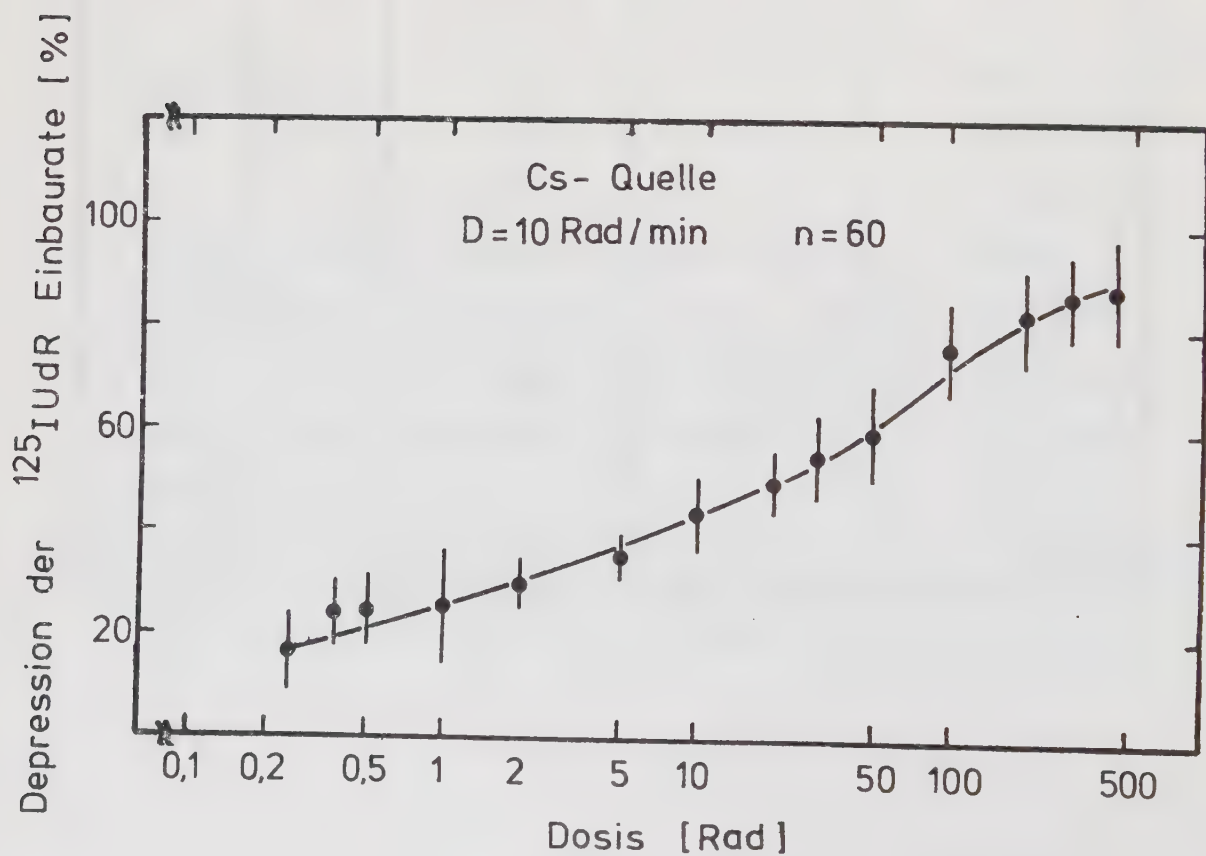
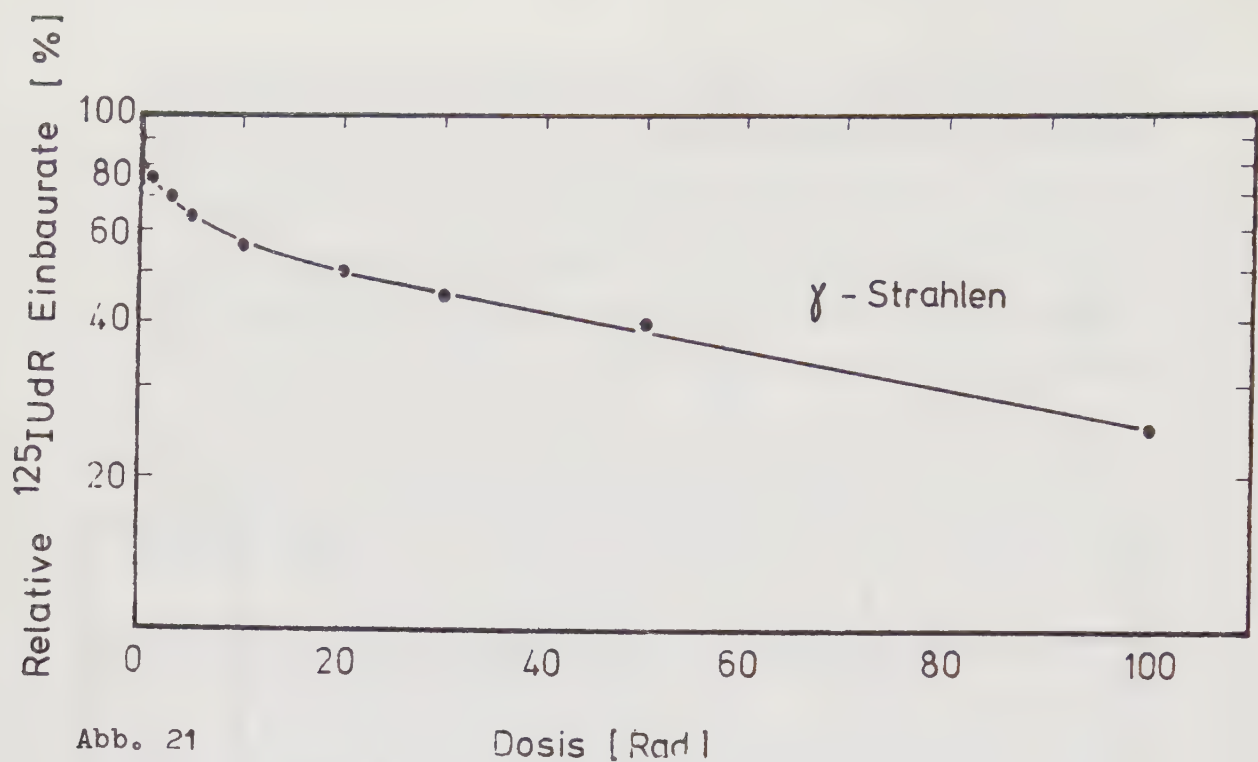
Die Ergebnisse der Versuche nach Bestrahlung an der ^{137}Cs -Quelle werden in der Tabelle 2 gezeigt. Die Änderung der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis ist in Abb. 21 dargestellt. Hier ist die Einbaurrate logarithmisch und die Dosis linear aufgetragen.

Der Verlauf der Kurve macht deutlich, daß verschiedene Komponenten unterschiedlicher Strahlenempfindlichkeit für den verringerten $^{125}\text{IUdR}$ -Einbau verantwortlich sind.

In der Abbildung 22 wird die Depression der ^{125}I UdR-Einbaureate als Funktion der Dosis dargestellt. Die Dosis ist logarithmisch aufgetragen, die Depression linear. Im Dosisbereich zwischen 0,24 und 20 rad erfolgt nahezu ein linearer Anstieg der Depression, bezogen auf die γ -Dosis. Oberhalb von 50 rad erfolgt ein steiler Anstieg mit anschließender Plateaubildung.

Tab. 2 Ergebnisse nach Bestrahlung an der ^{137}Cs -Quelle

Dosis(rad)	Zellzahl · 10 ⁶	A/10 ⁶ (dpm/Zelle)	E(%)	D(%)
0	17.11+3.04	3739+291	100+8	0+ 8
0,24 0,003	14.12+1.44	3103+248	83+8	17+ 8
0,38+0,005	13.49+1.87	2841+198	76+7	24+ 7
0,5 +0,008	14.18+2.09	2766+193	74+7	26+ 7
1 +0,018	11.28+2.52	2729+327	73+12	27+12
2 +0,02	19.53+3.32	2579+129	69+ 5	31+ 5
5 +0,09	15.96+2.73	2392+119	64+ 5	36+ 5
10 +0,14	15.32+2.52	2093+146	56+ 7	44+ 7
20 +0,23	13.78+2.86	1865+130	50+ 7	50+ 7
30 +0,43	12.81+1.38	1682+151	45+ 9	55+ 9
50 +0,8	13.30+2.47	1509+150	40+10	60+10
100 +1,2	12.48+3.16	934+ 92	25+10	75+10
200 +1,5	10.61+1.8	635+ 70	17+11	83+11
300 +2,8	11.02+1.73	523+ 42	14+ 8	86+ 8
450 +8	11.43+2.8	448+ 49	12+11	88+11



4.2 Bestrahlung am Neutronengenerator

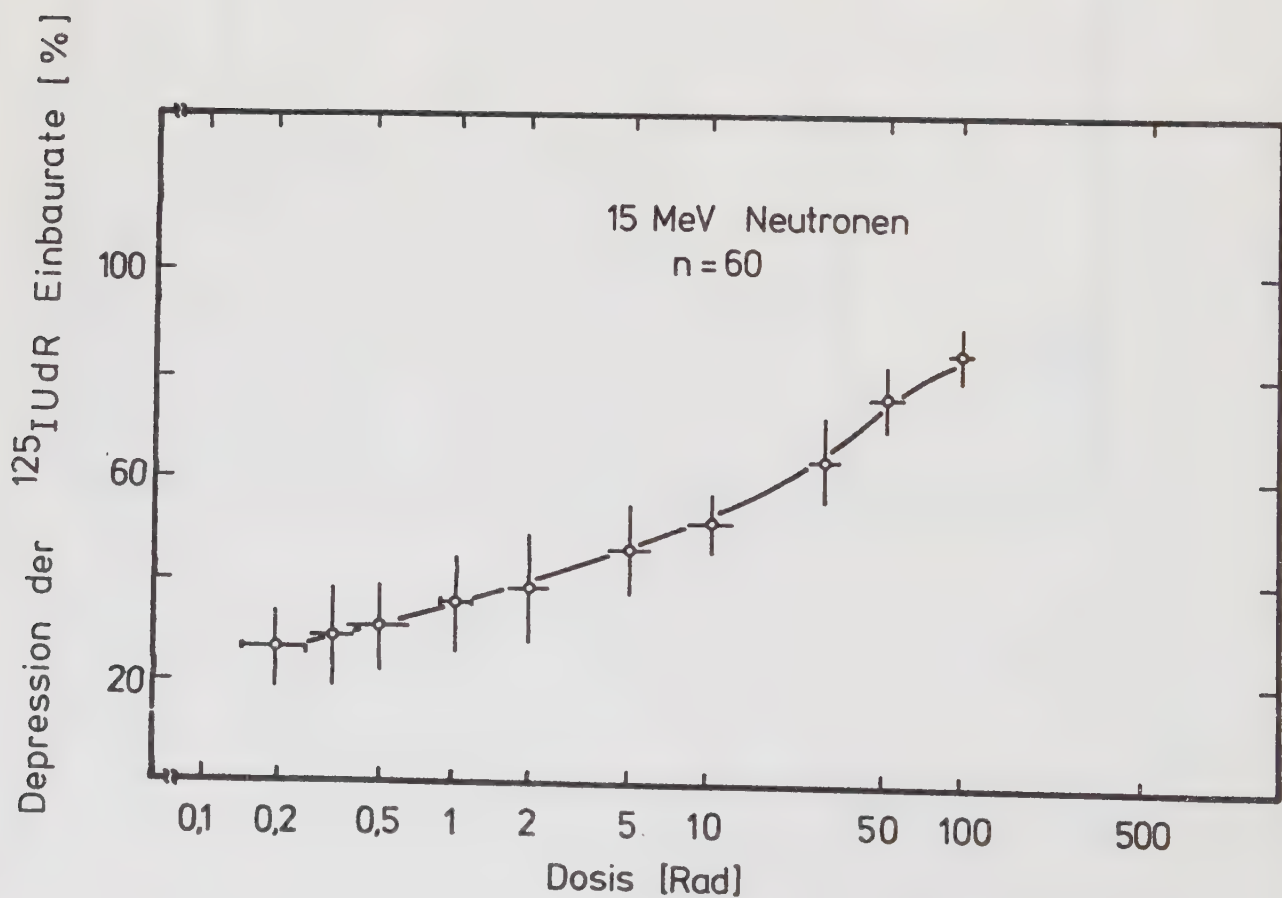
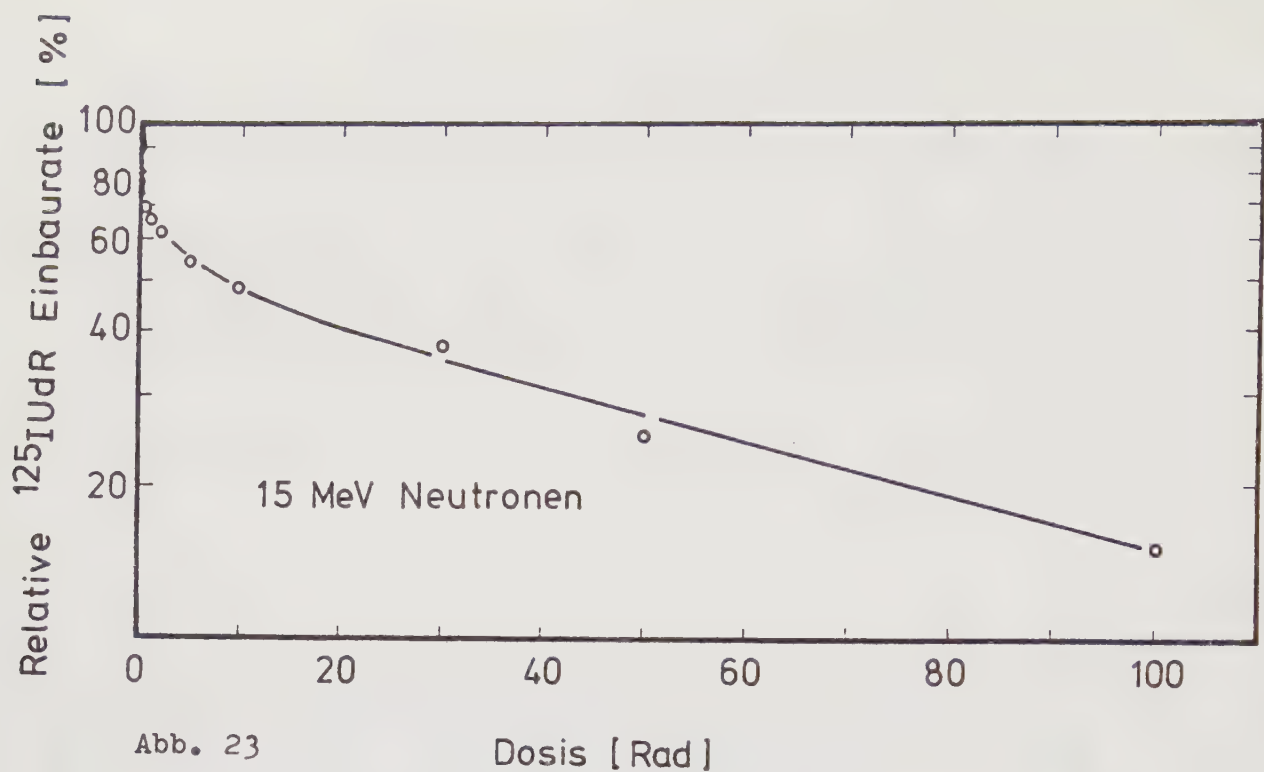
Im Gegensatz zur γ -Bestrahlung werden bei der 15 MeV Neutronenbestrahlung die gleichen Effekte bei geringeren Dosiswerten erreicht (Tab. 3).

Die graphischen Darstellungen der Einbaurrate (Abb. 23) und der Depression (Abb. 24) zeigen nach Bestrahlung am Neutronengenerator einen ähnlichen Verlauf wie nach γ -Bestrahlung.

Der Übergang vom linearen zum Plateaubereich erfolgt schon oberhalb von 10 rad.

Tab. 3

Dosis (rad)	Zellzahl · 10 ⁶	A/10 ⁶ (dpm/Zelle)	E (%)	D (%)
0	14.1 +2.08	3649+218	100+ 6	0+ 6
0,2 +0,04	15.6 +2.12	2702+189	74+ 7	26+ 7
0,34+0,05	16.1 +3.32	2590+256	71+10	29+10
0,5 +0,12	12.7 +2.58	2517+201	69+ 8	31+ 8
1 +0,1	13.2 +1.9	2371+238	65+10	35+10
2 +0,25	14.7 +2.53	2262+248	62+11	38+11
5 +0,8	11.53+1.86	1970+117	54+ 9	46+ 9
10 +1,3	10.75+1.59	1788+107	49+ 6	51+ 6
30 +4	9.75+1.04	1313+118	36+ 9	64+ 9
50 +8	10.63+0.98	875+ 52	24+ 6	76+ 6
100 +11	8.95+0.83	547+ 22	15+ 4	85+ 4



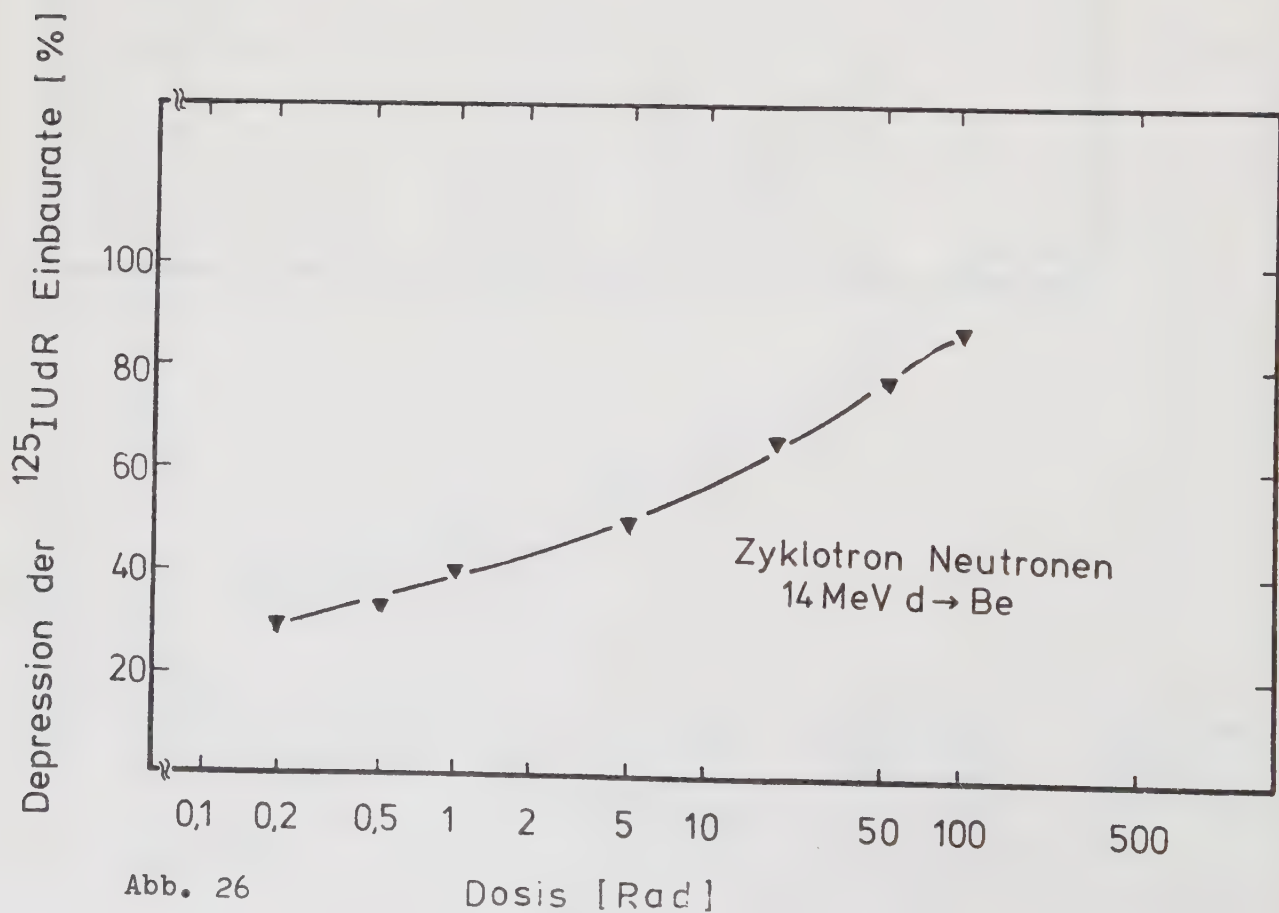
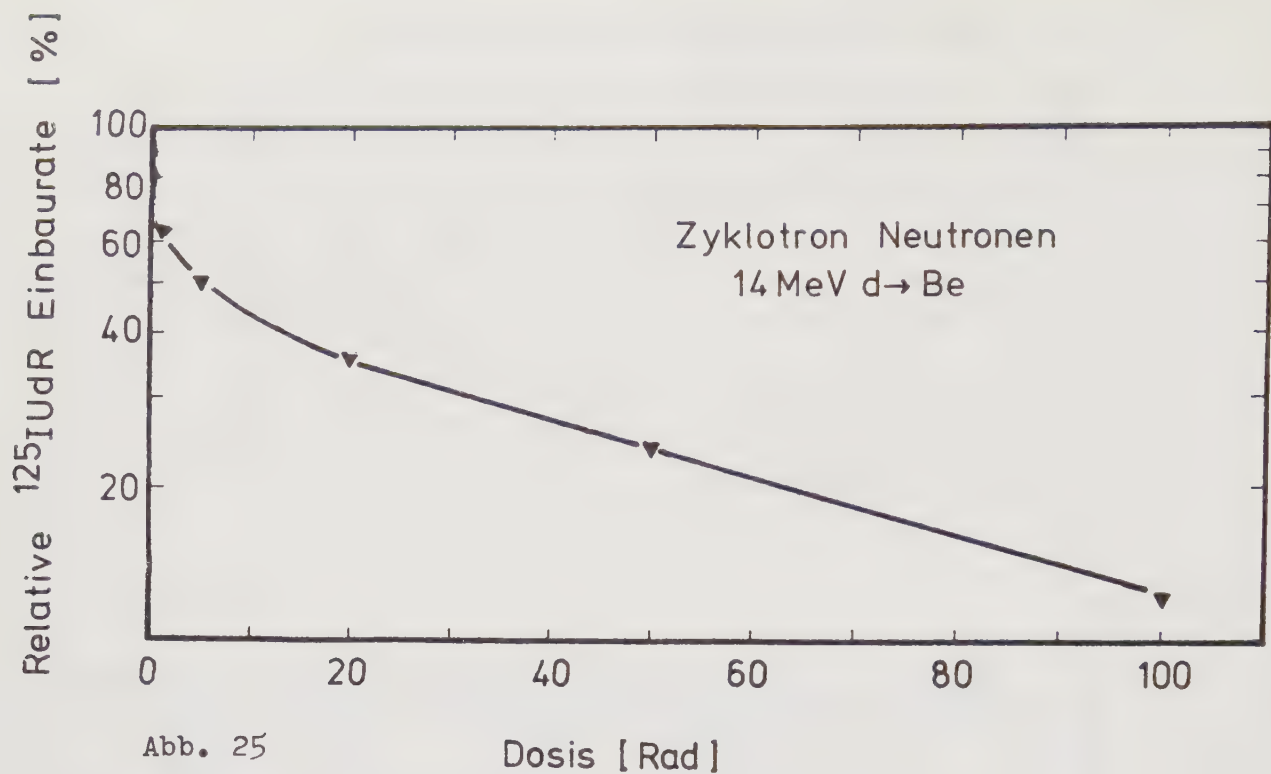
4.3 Bestrahlung am Kompaktzyklotron CV 28

Nach Bestrahlung am Kompaktzyklotron CV 28 traten die stärksten Effekte auf. Schon bei einer Bestrahlung von 0,2 rad betrug die Depression der Einbaurrate 30 %. Der Verlauf der Kurven in den Abbildungen 25,26 ist prinzipiell der gleiche wie nach den anderen Bestrahlungsarten, jedoch mit verstärkten Effekten (Tab. 4).

In den Abb. 25 und 26 wird die Abhängigkeit der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate bzw. der Depression als Funktion der Dosis dargestellt.

Tab. 4

Dosis (rad)	Zellzahl $\cdot 10^6$	$A/10^6$	E (%)	D (%)
0	13.7 +1.67	3843+269	100+ 7	0+ 7
0,2 +0,013	12.81+1.58	2697+215	70+ 8	30+ 8
0,5 +0,04	15.2 +1.89	2574+283	67+11	33+11
1 +0,11	14.8 +2.38	2305+184	60+ 8	40+ 8
5 +0,38	13.3 +1.75	1959+156	51+ 8	49+ 8
20 +1,8	11.8 +1.13	1345+161	35+12	65+12
50 +4,8	12.03+1.52	884+ 62	23+ 7	77+ 7
100 +8,7	10.21+1.8	422+ 39	11+ 9	89+ 9



4.4 ^3H TdR-Einbaurate

Um die biologischen Vorgänge, die zur Depression der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurate führen zu klären, wurden anstelle von $^{125}\text{IUdR}$ die Knochenmarkszellen mit ^3H TdR markiert. Während bei Ganzkörperdosen kleiner als 10 rad kein Unterschied in der Einbaurate gemessen wurde, zeigt sich im Bereich von 10 - 100 rad ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Einbauratenkurve (Abb. 27).

Da in beiden Versuchsserien Tracer gleicher spezifischer Aktivität (35 Ci/mmol) und gleicher Konzentration (0,01 μmol) verwendet wurden, kann die Diskrepanz auf die kompetitive Hemmung durch freiwerdendes Thymidin zurückgeführt werden.

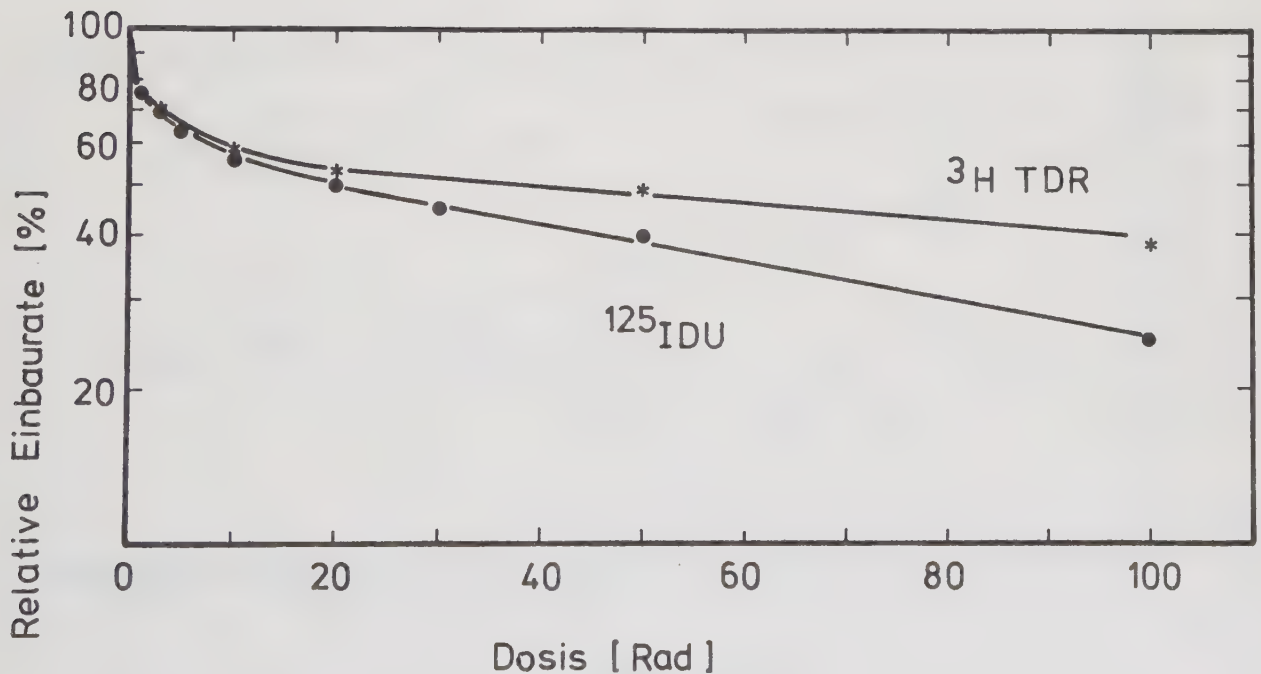


Abb. 27

4. 5 In vitro Bestrahlung von Knochenmarkzellen

Für die Anwendung des Verfahrens auf lebende Organismen erscheint die vergleichende Untersuchung nach in vivo- und nach in vitro-Bestrahlung notwendig. Dafür wurden Knochenmarkzellen im Medium TC 199 bei einer Temperatur von 37°C an der Cs-Quelle bestrahlt. Vier Stunden nach der Bestrahlung wurden die Zellen mit $^{125}\text{IUdR}$ markiert. Die spezifische Aktivität betrug wiederum 35 Ci/mmol und die IUdR-Konzentration war $0,01\text{ }\mu\text{mol}$. Die Ergebnisse des Versuchs zeigt Abb. 28.

Bei der in vitro Bestrahlung zeigt sich eine geringere Depression der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaureate. Zur Abklärung der unterschiedlichen Effekte wurden Versuche mit verschiedenen IUdR-Konzentrationen durchgeführt.

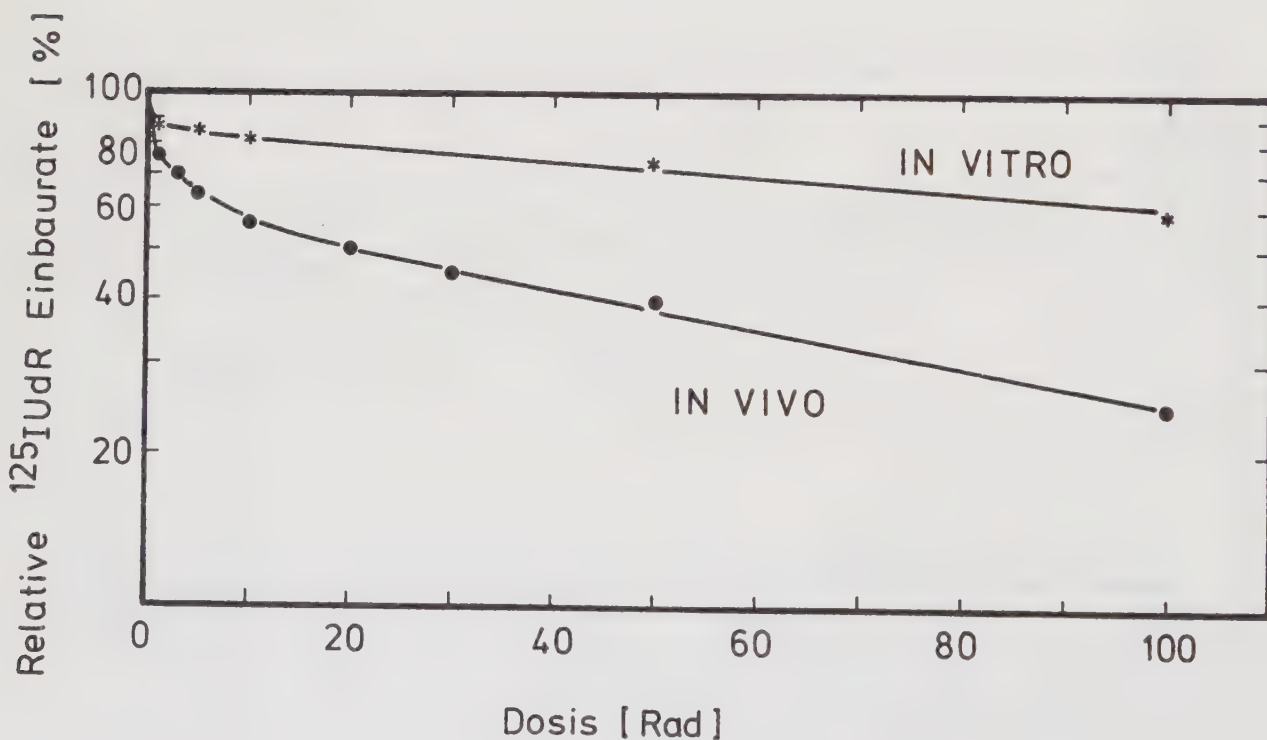


Abb. 28

4. 6 Untersuchungen mit verschiedenen IUdR-Konzentrationen

Die Untersuchungen mit verschiedenen IUdR-Konzentrationen nach in vitro Bestrahlung mit 100 rad zeigen eine Zunahme der Einbaurrate mit steigender IUdR-Konzentration (Abb. 29). Aus der Extrapolation der Kurve läßt sich ableiten, daß bei einer Konzentration von $10^{-4} \mu\text{mol}$ eine Übereinstimmung der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate sowohl für in vitro- als auch für in vivo-Bestrahlung zu erwarten ist.

Der Grund für die geringere Depression der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate nach in vitro Bestrahlung dürfte somit in der Alteration des Thymidin Pools zu suchen sein.

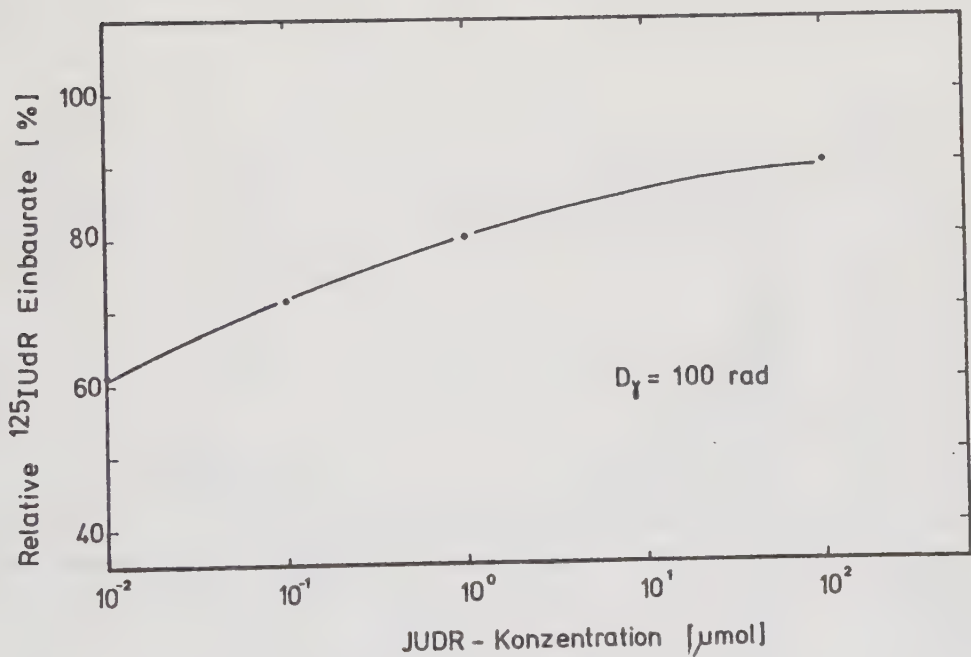


Abb. 29

4.7 Untersuchungen 24 Stunden nach der Bestrahlung

Durch Markierung zu verschiedenen Zeiten nach der Bestrahlung können zeitlich nacheinander ablaufende Prozesse erfaßt werden (85,87,88). Während die Untersuchungen 4h nach der Bestrahlung schon in kleinen Dosisbereichen eine reproduzierbare Dosis-Effekt-Beziehung lieferten, spiegelten die Untersuchungen 24h nach der Bestrahlung vorwiegend Zelltod und Erholung wieder (Abb. 7).

Deshalb wurden weitere Experimente mit Markierung 24h nach der Bestrahlung mit γ -Strahlen und Zyklotron-Neutronen durchgeführt. Abb. 30 zeigt die Änderung der Einbaurrate von $^{125}\text{IUdR}$ nach Ganzkörperbestrahlung und in vitro Markierung.

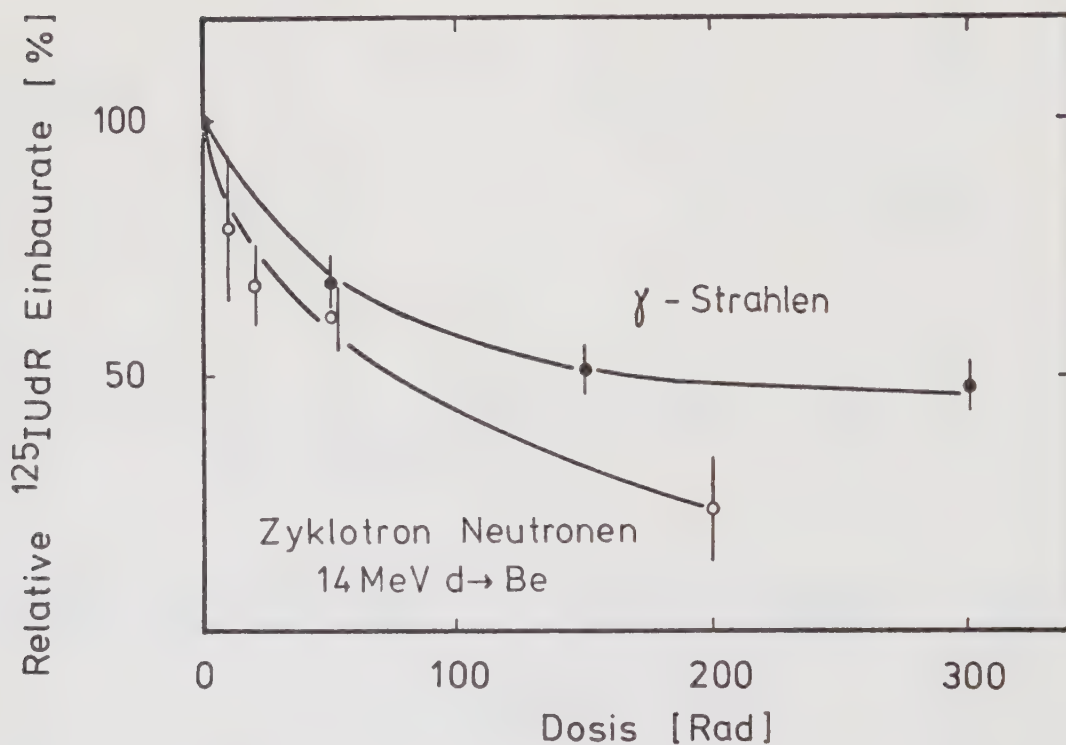


Abb. 30

Die Zahl der Knochenmarkszellen, die aus einem Femur herausgespült wurden als Funktion der Bestrahlungsdosis, ist in Abb. 31 dargestellt. Es zeigt sich, daß mit zunehmender Dosis weniger Zellen aus einem Femur herausgespült werden konnten.

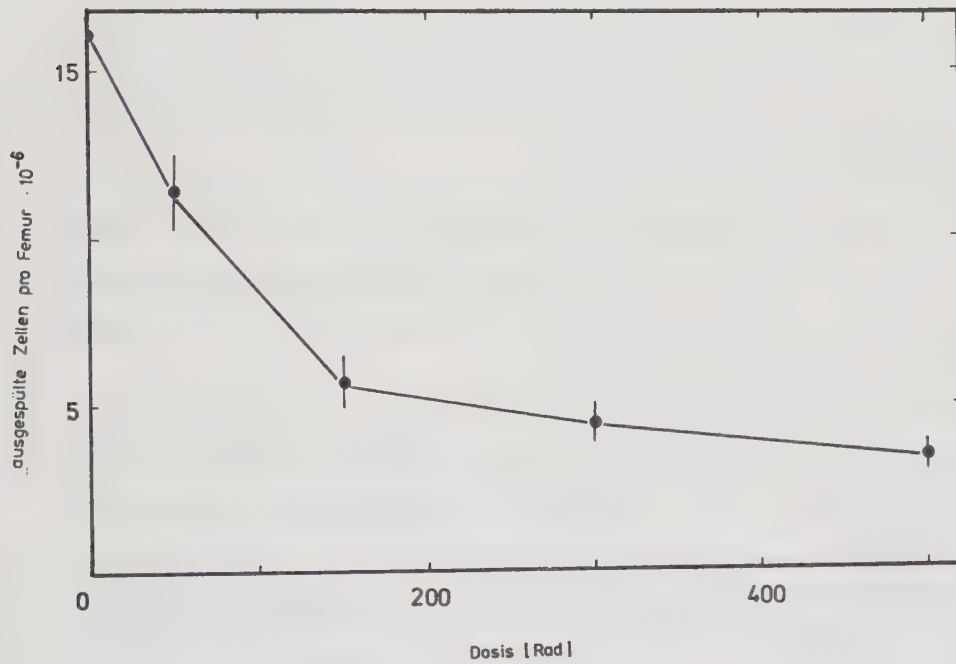


Abb. 31

5. DISKUSSION

Die Ganzkörperuntersuchungen von PORSCHE und FEINENDEGEN an weiblichen NMRI-Mäusen zeigen die Abhängigkeit der IUdR-Einbaurates nach Ganzkörperbestrahlung von der applizierten Dosis und vom Zeitpunkt der Vorläuferinjektion nach der Bestrahlung (Abb. 7). Der Kurvenverlauf weist 4h nach der Exposition ein dosisabhängiges Minimum mit anschließender Erholung auf. Die Ergebnisse spiegeln im wesentlichen die Effekte im Magen-Darm-Trakt und im Knochenmark wieder. Biochemische Untersuchungen zeigten, daß etwa 40 % der eingebauten Ganzkörperaktivität im Magen-Darm-Trakt und weitere 10 % in den Zellen des blutbildenden Systems eingebaut sind (Abb. 8). Die Untersuchungsergebnisse stehen damit im Einklang mit den Daten von HUGHES und Mitarbeitern.

Die Änderung der Einbaurates bzw. deren Depression zeigt dabei für Knochenmarkzellen die strahlenempfindlichste Reaktion, die zudem eine klare Abhängigkeit vom LET der verwendeten Strahlenart aufweist.

Aus diesen Gründen wurden weitere Untersuchungen mit Knochenmarkzellen durchgeführt, wobei die Markierung der Zellen in vitro 4- und 24h nach der Ganzkörperbestrahlung erfolgte.

Die Untersuchung nach γ -Bestrahlung spiegelt folgende Übersicht wieder:

BESTRAHLUNG	MARKIERUNG
IN VIVO	IN VIVO (I)
IN VIVO	IN VITRO (II)
IN VITRO	IN VITRO (III)

Während nach in vivo Bestrahlung und in vitro Markierung schon bei Dosen kleiner 1 rad signifikante Effekte nachgewiesen wurden, zeigt sich nach in vivo Bestrahlung und in vivo Markierung erst bei Dosen größer 20 rad eine Verringerung der IUdR-Einbaurrate.

Bei Dosen größer 50 rad ist die Depression nach in vivo Markierung stärker ausgeprägt als nach in vitro Markierung.

Beim Vergleich der Ergebnisse (Abb. 32) muß beachtet werden, daß bei der in vivo Markierung die Bestimmung der zellgebundenen Aktivität 48h nach der Vorläufer-Injektion erfolgte. Der steile Abfall der Kurve I ist dadurch zu erklären, daß zu der Depression der DNA-Synthese zum Zeitpunkt der Markierung noch die Strahleninduzierten Zelltodeffekte zu einer weiteren Verringerung der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate führen. Der Grund für die geringere Depression der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate nach in vitro Bestrahlung könnte in der Alteration des Thymidin Pools liegen.

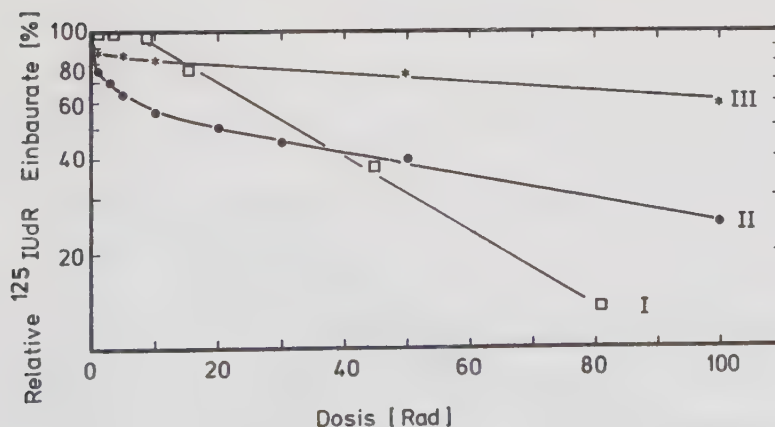


Abb. 32

Die Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse nach Ganzkörperbestrahlung mit γ -Strahlen, 15 MeV-Neutronen und Zyklotron-Neutronen bei in vitro Markierung 4h nach der Bestrahlung zeigen die Abb. 33 und 34.

Die Einbaureate und deren Depression ist somit abhängig von der Strahlenart und vom Zeitpunkt der Vorläuferinjektion.

Die Ergebnisse machen deutlich, daß die IUdR-Depression ein sehr empfindlicher Indikator für die Ganzkörperstrahlenbelastung ist und mit der entwickelten Methode 4h nach der Bestrahlung Energiedosen kleiner als 1 rad signifikant nachgewiesen werden können.

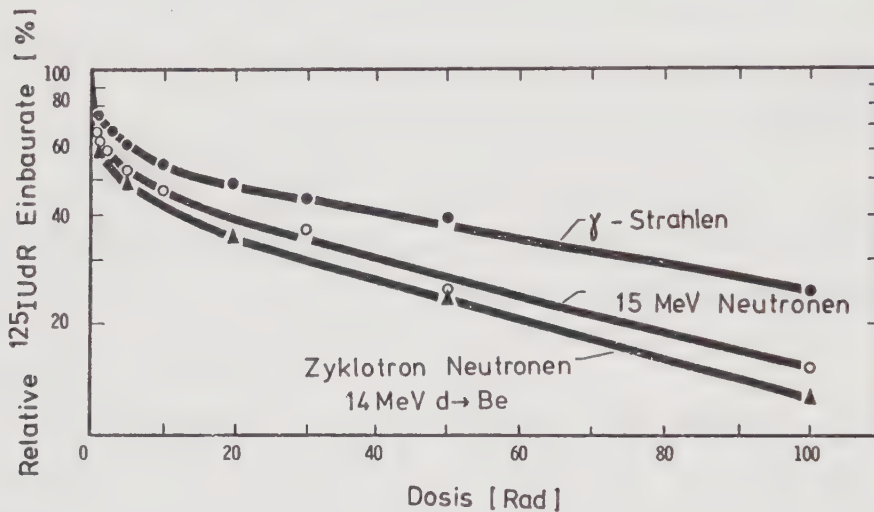


Abb. 33

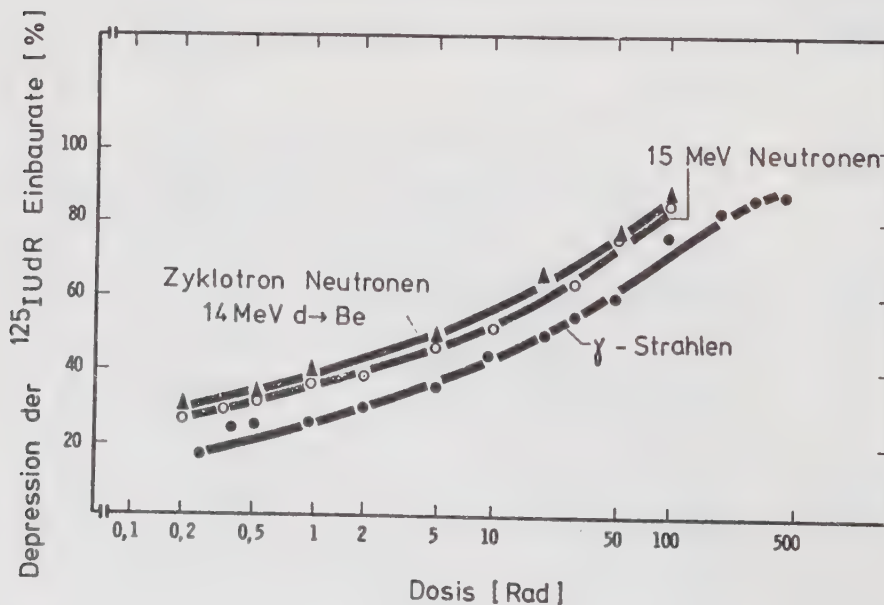


Abb. 34

Wesentlich für die Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse ist die Frage nach der antimetabolischen Wirkung von Jod-Desoxyuridin und dem radiotoxischen Effekt des Auger-Strahlers ^{125}I .

Da bei unseren Versuchen eine 10^{-8} molare Jod-Desoxyuridin-Lösung verwendet wurde, können pharmakologische Toxizitätseffekte ausgeschlossen werden. Bei der Betrachtung der Radiotoxizität von ^{125}I ergeben sich bei der verwendeten Dosierung von $0,6 \mu\text{Ci}$ maximal $0,4$ Zerfälle pro markierte Zelle über einen Zeitraum von 20 min.

Nach HUGHES muß für ^{125}I als radiotoxischer Grenzwert ein Zerfall pro Zelle pro 20 min angenommen werden.

Toxische Einflüsse sollten demnach in unseren Untersuchungen keine wesentliche Rolle spielen.

Aus dem Verlauf der relativen ^{125}I UdR-Einbauraten resultiert, daß verschiedene Komponenten für die strahlenempfindliche Reaktion verantwortlich sind (Abb. 35).

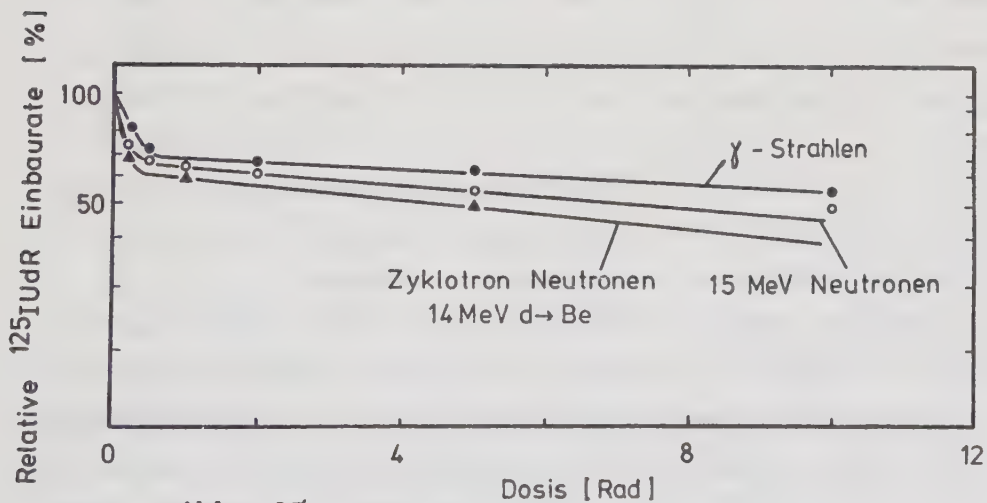


Abb. 35

So läßt sich der Kurvenverlauf im Bereich von 0 - 10 rad auf zwei dosis- und LET-abhängige Vorgänge zurückführen, die zu einer steilen Reduktion der IUDR-Einbauraten führen. Für die im Bereich von 10 - 100 rad dominierende dritte Komponente lassen sich die D_0 -Werte von 100 rad für Cs 137, 68 rad für 15 MeV-Neutronen und 57 rad für Zyklotron-Neutronen mit einer mittleren Energie von 6 MeV herleiten.

Nach Untersuchungen von GÖBBELER am Dünndarm von NMRI Mäusen zeigt sich bis 6h nach der Bestrahlung eine starke Depression der DNA-Synthese. Danach wurden Erholungsvorgänge beobachtet, die auch für die geringeren Effekte bei den 24h-Kurven verantwortlich sind (Abb. 30).

Zusätzlich führen Blockierung der Zellen und mitotische Verzögerungen zu einer Verminderung der DNA synthetisierenden Zellen und damit zu einem verringerten IUdR-Einbau. Der Block in G_2 beruht darauf, daß bestrahlte Zellen den Teilungszyklus anfangs ohne Störung bis zur Mitte der G_2 -Phase durchlaufen und dort für eine Zeit arretiert bleiben. Die Zeit ist von der Bestrahlungsdosis abhängig. Die Zellen, die zur Zeit der Bestrahlung diesen Punkt bereits überschritten haben, durchlaufen die Mitose ungestört. Die Blockierung in G_2 wurde schon bei Dosen von ca. 10 rad gemessen.

Abscopale Effekte sind mitverantwortlich für die gemessene Verminderung der $^{125}\text{IUdR}$ -Einbaurrate. So kann z. B. der Interphasen-Tod von Lymphozyten und DNA-Abbau zu einem Anstieg der Menge des extrazellulären Thymidins führen und damit zu einer Verdünnung des Tracers. Der Einbau von $^{125}\text{IUdR}$ wird dadurch kompetitiv gehemmt, wobei die Hemmung empfindlicher ist als diejenige des $^3\text{H TdR}$ -Einbaus. Daraus resultiert die höhere Einbaurrate von $^3\text{H-TdR}$ gegenüber $^{125}\text{IUdR}$ (Abb. 27). HUGHES und Mitarbeiter fanden bei gleichzeitiger Injektion von $12\text{ }\mu\text{g}$ TdR mit einer Spurenmenge markierter IUdR eine Verringerung der IUdR-Inkorporation in die DNA des Intestinaltraktes der Maus von rund 50%. Eine Injektion von 2,4 mg pro Maus verhinderte den IUdR-Einbau total(74,100).

Viele direkte und indirekte Hinweise führen zu der Annahme, daß für die Depression in kleinen Dosisbereichen Membraneffekte verantwortlich sind, da unter Einwirkung ionisierender Strahlung auch bei relativ kleinen Dosen temporäre Störungen der Zellpermeabilität und der damit verbundenen physiologischen Zellfunktionen auftreten können.

Auch SATO und KOJIMA fanden bei ihren Untersuchungen über Änderungen in der negative Ladung von Zellmembranen ein dosisabhängiges Minimum der elektrophoretischen Beweglichkeit 4h nach der Exposition mit γ -Strahlen.

Bei einer Röntgenbestrahlung von $\sim 100\text{KV}$ beträgt die mittlere Energie der Sekundärelektronen $\sim 10\text{KeV}$. Da 1 rad ungefähr 3 Compton Elektronen im Zellkern und 9 bis 10 in der Zelle erzeugt, ist anzunehmen, daß durch eine Bestrahlung mit 0,3 rad bereits ~ 600 Ionenpaare erzeugt werden können. (Die Absorption von 34eV führt zur Bildung eines Ionenpaares). Bei elementaren Ionisationsprozessen kann also eine lokalisierte Anhäufung von elektrischen Ladungen auftreten. Daher kann die Hypothese aufgestellt werden, daß diese Vorgänge zu Veränderungen an biologischen Strukturen wie den Membranen führen. Bei den relativ kleinen Dosen ist es aber unwahrscheinlich, daß primär die energieliefernden Prozesse wie der aktive Transport gestört werden. Es ist eher möglich, daß die primäre Wirkung in einer Veränderung der Struktur und Funktion der Lipoproteid-Doppelschicht zu suchen ist. Minimale Verschiebungen der Oberflächenladung dieser Makromoleküle können sich über weite Bezirke auswirken und zu Permeabilitätsänderung führen. Bei dieser Permeabilitätsänderung wird das Gleichgewicht des Kaliumionenbeschusses im Zellinneren und des extrazellulären Natriumionenüberschusses gestört. Das gleiche gilt auch für intrazelluläre Membrane, die aus Lipoproteid-Doppelschicht bestehen und für die räumliche Ordnung des Zellinneren verantwortlich sind. Dies kann auch der Grund der verringerten $^{125}\text{IUdR}$ -Inkorporation bei kleinen absorbierten Energiedosen sein.

Abb. 27 zeigt trotz der um 7mal größeren Radiotoxizität von ^{125}I gegenüber ^3H keinen Unterschied in der Einbaurate von $^{125}\text{IUdR}$ und $^3\text{H TdR}$ bei Bestrahlungen unter 10 rad. Das kräftigt die Annahme, daß Membraneffekte für den steilen Abfall der Einbaurate-Kurve in diesem Dosisbereich verantwortlich sind.

In Abhängigkeit von der Größe der Depression lassen sich RBW-Faktoren für die verschiedenen Dosisbereiche herleiten. In Abb. 36 wird die Abhängigkeit der RBW von der Neutronenenergiedosis für 15 MeV-Neutronen und Zyklotron-Neutronen gezeigt.

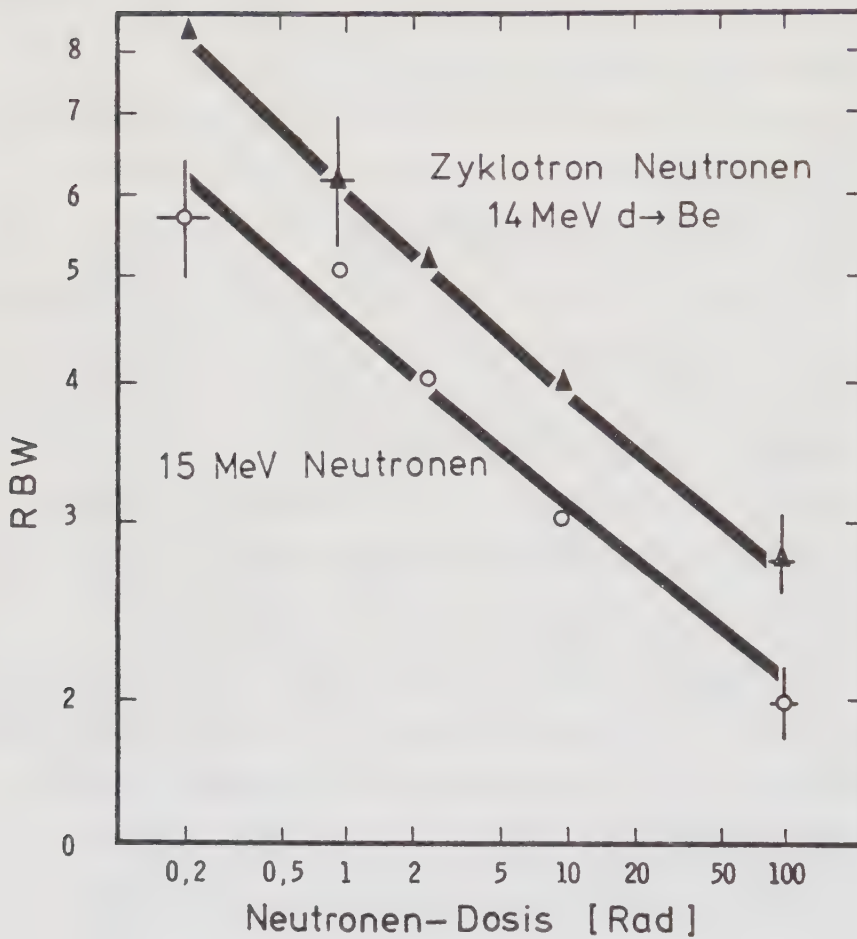


Abb. 36

Mit wachsender Neutronendosis nimmt die relative biologische Wirksamkeit von 6 auf 2 bei 15 MeV-Neutronen und von 8 auf 3 bei Zyklotron-Neutronen ab. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen anderer Autoren. Die von K.H. MERKLE ermittelten RBW-Werte, bei Untersuchungen der mitotischen Aktivitätshemmung nach Bestrahlung mit Zyklotron-Neutronen einer mittleren Energie von 6 MeV, betragen 2.8 für die Neutronendosis von 50 rad und 2,5 für 100 rad.

Die Neigung der RBW-Kurven erfüllen die Bedingung nach KELLERER und ROSSI, d.h. sie liegen zwischen 0 und $-1/2$.

Obwohl die bisherigen Untersuchungen noch keine umfassende Deutung der biologischen Vorgänge ermöglichen, verspricht dieser Weg der Dosimetrie praktische Anwendungsmöglichkeiten. Die Daten sind reproduzierbar und anwendbar für verschiedene Strahlenarten, und die gelieferten Werte für relative biologische Wirksamkeit entsprechen denen anderer, konventionellerer Methoden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen über den Einbau von $^{125}\text{IUdR}$ in die DNA von proliferierenden Zellen zeigen eine Abhängigkeit von der absorbierten Dosis, Strahlenart und vom Zeitpunkt der Markierung nach der Bestrahlung. Ganzkörperbestrahlungen von NMRI-Mäusen führten zu dem Ergebnis, daß die Depression der Einbaurrate 4h nach der Bestrahlung am empfindlichsten ist.

Durch die Analyse der Aktivitätsverteilung in den Organen konnte festgestellt werden, daß die Einbaurate bei Knochenmarkzellen schon bei kleinen Dosen eine signifikante Verringerung zeigt.

Daher wurden 4h nach der Ganzkörperbestrahlung mit γ -Strahlen, 15 MeV und Zyklotron-Neutronen, Knochenmarkzellen entnommen und in vitro mit $^{125}\text{IUdR}$ markiert. Die Depression der Einbaurate zeigte im Bereich von 0,2 - 100 rad eine reproduzierbare Dosis-Effekt-Beziehung.

Die Bestimmung der RBW-Faktoren ergab für 14 MeV-Neutronen bei kleinen Dosen einen Wert von 6 und bei 100 rad einen Wert von 2; für Zyklotron-Neutronen entsprechend 8 und 3. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Untersuchungen anderer Autoren.

Der besondere Vorteil des entwickelten biologischen Dosimetrieverfahrens liegt nicht nur in der relativ einfachen Durchführung sondern auch im signifikanten Nachweis kleiner absorbierten Dosen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, H.:
Biophysikalische Grundlagen und Überlegungen zur
Variation der Strahlenqualität in der Strahlen-
therapie.
Grundlagen der Neutronentherapie, Autorenkollektiv,
Akademie-Verlag, Berlin (1975)
2. ABEL, H.S., MATSCHKE, K., REGEL:
 $^9\text{Be} (d,n) ^{10}\text{B}$ Reaction for Radiotherapeutic Applica-
tions at the Cyclotron in Rossendorf.
Europ. J. Cancer 10 (1974) 298
3. AOKI, C., BERLINER, D., KWAN, D.; MELLO, R., NIKESCH,
W., NORMAN, A.:
Membrane-Associated Radiation Damage in Human Lympho-
cytes.
UCLA School of Medicine, Los Angeles, California,
90024, USA
4. ATTIK, F.H., THEUS, R.B., ROGERS, C.C.:
Measurement of Dose Components in a n-Gamma-Field.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry in
Biology and Medicine, Neuherberg/München, September 30
- October 4, 1974, edited by G. Burger and H.G. Ebert,
Luxembourg, March 1975, Eur 5273 d-e-f
5. BACQ, Z.M., ALEXANDER, P.:
Fundamentals of Radiobiology.
2nd Edition, Oxford, London, Edinburgh, New York,
Toronto, Paris, Frankfurt, Pergamon Press (1966)
6. BAUCHINGER, M.:
Strahleninduzierte Chromosomenaberrationen.
Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. II, Teil C,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1972)

7. BARENDSEN, C.W.:
Responses of cultured cells, tumors and normal tissues
to radiations of different linear energy transfer.
Current Topics in Radiation Research, 4, (1968) 293
8. BAUGNET-MATHIEU, L., GOUTIER, R.:
Mechanism Responsible for the Low Incorporation into
DNA of the Thymidine Analogue 5-Jodo-2'-deoxyuridine.
Pharm. 17 (1968) 1017
9. BECKER, V.:
Neuere Methoden der Personen-Neutronendosimetrie.
Kerntechnik, 7, (1965) 274
10. BENSCH, F., FLECK, C.M.:
Neutronenphysikalisches Praktikum I und II.
Bibliographisches Institut, Mannheim 170/170a
171/171a (1968)
11. BEWLEY, D.K.:
Neutron dosimetry in biology and medicine.
Second Symposium on Neutron Dosimetry in Biology and
Medicine, Neuherberg/München, September 30 - Oktober 4,
1974, edited by G. Burger, and H.G. Ebert, Luxembourg,
March 1975, Eur 5273 d-e-f
12. BLUM, E.:
Thermoluminescent dosimetry for fast neutron beams
using $\text{CaF}_2:\text{Mu}$.
Phys. Med. Biol. 18, (1973) 226
13. BORMANN, M., MAGIERA, E., SCHMITT, R., SITTING, R.:
Die Energieverteilung der D-T Neutronen in Plexiglas an
der Neutronentherapie-Anlage in Hamburg-Eppendorf.
Second Symposium on Neutron Dosimetry in Biology and
Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30 - Okt. 4, 1974,
edited by G. Burger and H.G. Ebert, Luxembourg, March
1975, Eur d-e-f

14. BROERSE, J.J.:
Effects of energy dissipation by monoenergetic neutrons
in mammalian cells and tissues.
Thesis, The University of Amsterdam, (1966)
15. COLA, G.D., ROTA, A.:
Calculation of Differential Fast-Neutron Spectra from
Threshold-Foil Activation Data by Least Squares Series
Expansion Methods.
Nuclear Science and Engineering 23 (1965) 344
16. COMMERFORD, S.L.:
Biological stability of 5-iodo-2-deoxyuridine labelled
with iodine-125 after its incorporation into the DNA
of the mouse.
Nature 206 (1965) 949
17. CELLULAR RADIATION BIOLOGY:
Baltimore, Williams & Wilkins, (1965)
18. CROSSFIELD, M.L., LINDOP, P.J., ROTBLAT, J.:
Variation of Sensivity to Ionizing Radiation with Age.
Nature 183 (1959) 1729
19. DELAFIELD, H.J., CHUANG L.S., HOLT, P.D.:
Comparison of Measured and Computed Values for the
Ionisation in Various Gases Irradiated with 15MeV-
Neutrons.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry in
Biology and Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30 -
Okt. 4, 1974, edited by G. Burger and H.G. Ebert,
Luxembourg, March 1975, Eur 5273 d-e-f
20. DERTINGER, H., JUNG, H.:
Molekulare Strahlenbiologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

21. DIERCKX, R., NIMIS, M.L., SANGUIST, V., TERRANI, M.:
Unfolding Methods in Neutron Spectra Measurements by
Foil Activation Technique.
Nuclear Instruments and Methods 105 (1972) 1
22. DIFCO LABORATORIES:
Tissue culture and virus propagation.
Detroit, Michigan 48201, USA (1967)
23. DRAPER, E., LINN, Jr.:
Integral Reaction Rate Determinations-Part I,
Tailored Reactor Spectrum Preparation and Measurement.
Nucl. Sci. and Engin. 46 (1971) 22
24. DRIESCH, H.J. von den:
Theorie und Praxis der indirekten Meßverfahren zur
Bestimmung von Dosis-Komponenten in Neutronenfeldern.
Studienarbeit, KFA Jülich IME (1975)
25. DRIESCH, H.J. von den:
Bestimmung der Dosis-Komponenten in einem Neutronenfeld
am Kompaktzyklotron CV 28 mit Hilfe von indirekten
Meßverfahren.
Interner Bericht, KFA Jülich IME (1976)
26. DÖRMER, P., BRINKMANN, W.:
Estimations of the DNA synthesis rate of bone marrow
cells after administration of labelled thymidine in
vitro.
IAEA-SM-124/2
27. DOLPHIN, PURROTT:
Use of radiation induced chromosome aberrations in
human lymphocytes for dosimetry. Advances in phys.
and biol. radiation detectors.
IAEA-CONF-701112 (1971)

28. ENGELMANN, S.:
Untersuchung der Depression der Einbaurrate von markiertem Joddesoxyuridin in die DNA von Mäusen nach fraktionierter γ -Bestrahlung.
Ingenieurarbeit, KFA Jülich (1977)
29. ERTL, H.H.:
Dosimetrie von inkorporiertem Tritium und Jod 125.
Bericht der KFA Jülich, Jül.-688-Me (1970)
30. ERTL, H.H., FEINENDEGEN, L.E., HEINIGER, H.J.:
Iodine-125, a Tracer in Cell Biology: Physical Properties and Biological Aspects.
Phys. Med. Biol. 15 (1970) 447
31. EVANS, H.J.:
Chromosome aberrations induced by ionizing radiations.
Academic-Press, New York-London
32. FEINENDEGEN, L.E.:
Biologische Dosimetrie.
Vortrag, KFA Jülich IME (1974)
33. FEINENDEGEN, L.E., BOND, V.P., HUGHES, W.L.:
Physiological thymidine reutilization in rat bone marrow.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122 (1966) 448
34. FEINENDEGEN, L.E., BOND, V.P., HUGHES, W.L.:
125-I-DU (5-iodo-2-deoxyuridine) in autoradiographic studies in cell proliferation.
Exp. Cell. Res. 43 (1966) 107

35. FEINENDEGEN, L.E.,:
Tritium Labeled Molecules in Biology and Medicine.
Monograph of the U.S. Atomic Energy Commission and
American Institute of Biological Sciences.
Academic Press Inc., New York/USA (1967)
36. FEINENDEGEN, L.E., HEINIGER, H.J., FRIEDRICH, G.,
CRONKITE, E.P.:
Differences in reutilization of thymidine in hemo-
poietic and lymphopoietic tissues of the normal mouse.
Cell Tissue Kinet. 6 (1973) 573
37. FEINENDEGEN, L.E.:
Biological Damage from the Auger Effect, Possible
Benefits.
Rad. and Environm. Biophysics 12 (1975) 85
38. FEINENDEGEN, L.E., ERTL, H.H., BOND, V.P.:
Biological toxicity associated with the Auger effect.
In: Biophysical Aspects of Radiation Quality, IAEA
Wien (1971) 419
39. FIELD, S.B.:
The Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons
for Mammalian Tissues.
Radiology. 93 (1969) 915
40. FIRMENINFORMATION:
Cyclotron Corporation, Berkeley, California
41. FOX, B.W., PRUSOFF, W.H.:
The comparative uptake of ^{125}I labeled 5-iodo-2'-deoxy-
uridine and ^3H -thymidine into tissues of mice bearing
hepatoma 129.
Cancer Res. 27 (1967) 1122

42. FOWLER, J.F.:
Solid State Electrical Conductivity Dosimeters,
Radiation Dosimetry, Volume II.
Academic Press, New York - London (1966) 291
43. FRANK, M., STOLZ, W.:
Festkörperdosimetrie ionisierender Strahlung.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1969)
44. GARTZEN, J.:
Bestimmung der Abschirmgüte eines Neutronenkollimators
am Kompaktzyklotron CV 28.
Diplomarbeit, KFA Jülich (1976)
45. GARTZEN, J.:
Theorie und Praxis der Neutronen-Dosis-Bestimmung mit
direktem Meßverfahren.
Studienarbeit, KFA Jülich IME (1975)
46. GITLIN, D., COMMERFORD, S.L., AMSTERDAM, E., HUGHES, W.L.:
X-rays affect the incorporation of 5-I-UdR into DNA.
Science 133 (1961) 1074
47. GÖBBELER, Th.:
Autoradiographische Untersuchungen zum Dosis-Wirkungs-
Zeit-Faktor in der Strahlentherapie.
Strahlentherapie 146 (1973) 77
48. GREENE, D.:
A Fast Neutron Source For Radiotherapy.
Nature 202 (1964) 204
49. HÖVER, H.H., et al.:
Dosimetry at the Neutron Therapy Facility at the German
Cancer Research Center.
Institut für Nuklearmedizin, DKFZ Heidelberg.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry in
Biology and Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30 -
Okt. 4, 1974, edited by G. Burger and H.G. Ebert,
Luxembourg, March 1975, Eur 5273 d-e-f

50. HRABORCOVA, A., NIKODEMOVA, D., MINARIK, F.:
Unsere Erfahrung bei der Bestimmung von Neutronen-
spektren aus Aktivierungsmessungen in der Umgebung
von Neutronengeneratoren.
Second Symposium on Neutron Dosimetry in Biology and
Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30 - Okt. 4, 1974,
edited by G. Burger and H.G. Ebert, Luxembourg, March
1975, Eur 5273 d-e-f
51. HSU, T.C., POMERAT, C.M.:
Hered. 44 (1953) 23
52. HUG, O.:
Medizinische Strahlenkunde.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)
53. HUG, O., ZUPPINGER, A.:
Handbuch der Medizinischen Radiologie.
Strahlenbiologie, Bd. II.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1972)
54. HUGHES, W.L., COMMERFORD, S.L., GITLIN, D., KRUEGER, R.C.,
SCHULTZE, B., SHAN, V., REILLY, P.:
Deoxyribonucleic Acid Metabolism in vivo: I. Cell
Proliferation and Death as Measured by Incorporation
and Elimination of Iododeoxyuridine.
Federation Proc. 23 (1964) 640
55. HUGHES, W.L.:
Radiotoxicity of intracellular decay of ^{125}I .
Proc. 4th Int. Congr. Rad. Res., Evian,
June 29 - July 4 (1970)
56. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION:
Report of the RBE-Committee to the International Commission
on Radiological Protection and on Radiological Units
and Measurements.
Health Physics, 9 (1963) 357

57. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION:
Publication 18: The RBE for High-L_{et} Radiations with
Respect to Mutagenesis.
Pergamon Press, Oxford-New York-Sydney-Braunschweig (1972)
58. JOHANSON, K.J.:
Effects of ⁶⁰CoGamma radiation on the distribution
catabolism and incorporation on ¹²⁵I-5-Iodo-2'-Deoxy-
uridine into intestinal and splenic DNA in mice.
Therapy Physics Biology 11 (1972) 556
59. JOHNS, H.E., CUNNINGHAM, J.R.:
The physics of radiology.
Charles C.T. Publ., Springfield USA (3rd ed. 1969)
60. KELLER von BIEL, B.:
Veränderungen der Proliferationskinetik in Kulturen
neoplastischer Zellen nach Herabsetzen der Inkuba-
tionstemperatur.
Dissertation, Pathologisches Institut, Universität Bern
61. K., H., MERKLER:
Impulse cytophotometry in the UV spectral range for
determination of the RBE of fast neutrons on tumor
cells.
IAEA Wien (1976)
62. KELLERER, A., ROSSI, H.:
The Theory of Dual Radiation Action.
Current Topics in Radiation Research Quarterly 8(1972)85
63. KÜHN, H.:
Characteristics of Different Ionization Chambers for
Fast Neutron Dosimetry. Gesellschaft für Strahlen- und
Umweltforschung mbH, Frankfurt/Main.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry in
Biology and Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30 - Okt, 4,
1974, edited by G.Burger and H.G. Ebert, Luxembourg,
March 1975, Eur 5273 d-e-f

64. KÜHN, H.:
Aspects in Practical Neutron Dosimetry with Ionization
Chambers.
Biophysik 10 (1974) 229
65. KUZIN, A.M.:
Radiation biochemistry.
Israel Program for Scientific Translations Ltd. (1964)
66. LAHIRI, S., FEINENDEGEN, L.E.:
Proliferationsparameter des Zellzyklus der Knochen-
mark-Stammzelle.
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biophysik,
Jülich 1973
67. LOHMANN, W.:
Use of 5-Iododeoxyuridine for Radiation Dosimetry.
Rad. and Environm. Biophys. 11 (1974) 203
68. MAILLE, H.D., LOPEZ, O.:
The response of the ⁵⁹Fe uptake system in rat femoral
marrow exposed to various x-ray energies.
Health Physics 28 (1975) 405
69. MAKINO, F. OKADA, S.:
Effects of Ionizing Radiations on DNA Replication
in Cultured Mammalian Cells.
Rad. Res. 62 (1975) 37
70. MOTEFF, J.:
Reactor Neutron Dosimetry in Irradiation of Materials.
Radiation Dosimetry, Vol. III (1969) 201, Academic
Press
71. MÜHLENSIEPEN, H.:
Aufbau, Betrieb und Wartung des Neutronengenerators
Typ DYNAGEN 300.
Interner Bericht, KFA IME, (1970)

72. MÜHLENSIEPEN, H.:
Das Jülicher Kompaktzyklotron und seine Anwendung
für strahlenbiologische und neutronendosimetrische
Untersuchungen.
Interner Bericht, KFA Jülich IME (1976)
73. MÜHLENSIEPEN, H.:
Gewebeäquivalente Ionisationskammer zur Dosimetrie
von 14 MeV-Neutronen.
Interner Bericht, KFA Jülich IME (1970)
74. MYERS, D.K., FEINENDEGEN, L.E.:
Incorporation of thymidine and iododeoxyuridine in
mammalian cells in vitro.
J. Cell. Physiol., 68 (1975) 621
75. NACHTIGALL:
Physikalische Grundlagen für Dosimetrie und Strahlen-
schutz.
Thiemig Verlag, Bd. 24, (1971)
76. O'FARREL T.P., DUNAWAY, P.B.:
Effects of acute ionizing radiation on incorporation
of ^{131}I -UdR by cotton rats, sigmodon hispidus.
Rad. Res. 38 (1969) 109
77. O'FARREL, T.P., DUNAWAY, P.B.:
Incorporation and Tissue Distribution of a Thymidine
Analog in the Cotton Rat.
Comp. Biochem. Physiol. 22 (1967) 435
78. PARNELL, C.J.:
Depth Dose Characteristics and Beam Profile Proper-
ties of Cyclotron-Produced Neutron-Beams.
Europ. J. Cancer 10 (1974) 335

79. PIESCH, E.:
Festkörperdosimetrie, 10 Jahre Routineeinsatz und
Entwicklung.
Kerntechnik 2 (1974)
80. PITTNER, W.:
Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Zell-
zyklus.
Dissertation, KFA Jülich IME (1971)
81. POHLIT, W.:
Physikalische und biologische Probleme in der Strahlen-
therapie.
7. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Medizin, Phys., Heidelberg 1976
82. PORSCHE, W., GEWEHR, K., FEINENDEGEN, L.E.:
In vivo Untersuchungen über die Wirksamkeit verschie-
dener Sensibilisatoren für hypoxische Tumorzellen.
7. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Medizin. Phys., Heidelberg 1976
83. PORSCHE, W., MÜHLENSIEPEN, H.:
Erzeugung von 15 MeV-Neutronen für biologische Versuche
mit dem DYNAGEN 300.
Interner Bericht, KFA Jülich IME, (1970)
84. PORSCHE, W., BOSILJANOFF, P., MÜHLENSIEPEN, H.,
FEINENDEGEN, L.E.:
Biologische in-vivo-Untersuchungen über die Bestrahlungs-
effekte von γ -Strahlen, schnellen Neutronen und α -
Teilchen bei einem soliden Experimentaltumor (Sarkom
180) und im gesunden Gewebe, Zellmarkierung mit J-125-
desoxyuridin.
Atomkernenergie 25 (1975) 183

85. PORSCHE, W., FEINENDEGEN, L.E.:
In vivo-Bestimmung der Zellverlustrate bei Experimentaltumoren mit markiertem Joddesoxyuridin.
Strahlentherapie 137 (1969) 718
86. PORSCHE, W., FEINENDEGEN, L.E.:
In vivo-Determination of RBE-factors of 15 MeV-Neutrons for different Biological Effects in normal Tissue and Sarcoma-180, using Cell Labeling with I^{125} -Deoxyuridine.
In: Radiobiological Applications of Neutron Irradiation. Panel, Proc. Series, International Atomic Energy Agency, Vienna, (1972)
87. PORSCHE, W., FEINENDEGEN, L.E.:
Biologische in vivo-Dosimetrie von 15 MeV-Neutronen bei normalen und Tumorzellen, Zellmarkierung mit Jod-125-desoxyuridin.
Strahlentherapie 145 (1973) 27
88. PORSCHE, W., ZAMBOGLOU, N., MÜHLENSIEPEN, H., FEINENDEGEN, L.E.:
Biologische in vivo-Dosimetrie mit einer externen Messtechnik unter Verwendung eines markierten DNA-Vorläufers (Jod-125-Desoxyuridin).
Vortrag, KFA Jülich IME
9. Jahrestag des Fachverbandes für Strahlenschutz unter Beteiligung der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte, 6.-8. Okt. 1975, Alpach/Tirol
89. PORSCHE, W., ZAMBOGLOU, N., MÜHLENSIEPEN, H., FEINENDEGEN, L.E.:
Biological in vivo-dosimetry with an external technique using a labeled DNA-precursor (125 -Iododeoxyuridine).
KFA Jülich IME, 12th Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, Budapest, 19th-22nd Oct. 1976

90. PROSPEKT:
der Firma Studsvik, Schweden
91. PRUSOFF, W.H.:
Studies on the mechanism of Action of 5-Iodo-Deoxy-
uridine an Analog of Thymidine.
Cancer Research 20 (1960) 92
92. RIEGER, R., MICHAELIS, A.:
Die Chromosomenmutationen.
Fischer-Verlag, Jena (1967)
93. ROSE, E.:
Berechnung neuer Härtefaktoren und Entwicklung eines
verbesserten Auswertungsverfahrens der Dosismeßfilme.
Interner Bericht, KFA Jülich, 881-ST, (1972) 114
94. ROSSI, H.H., FAILLA, G.:
Tissue-Equivalent Ionization Chambers.
Department of Radiology, Columbia University, New York,
based on work performed under contract AT-30-1-GEN-70
for the Atomic Energy Commission
95. SATO, C., KOJIMA, K.:
Loss of Negative Charge on Cell Membrane and Nuclear
SH-Blocking Agents or PHA.
Aichi Cancer Center Inst., Nagoya 464, Japan
96. SCHLINGMANN, K.:
Modellversuche zur kombinierten Strahlentherapie;
in vivo-Untersuchungen am Sarkom 190 bei kombinierter
Behandlung mit Actinomycin-D und γ -Strahlen oder
15 MeV-Neutronen.
Ingenieurarbeit, KFA Jülich (1975)
97. SCHULZE, W.:
Radiochemie.
Sammlung Götschen, De Gruyter-Verlag, Heidelberg (1963)

98. SCHNEIDER, W.:
Neutronenmeßtechnik
De Gruyter-Verlag, Berlin (1973)
99. SCHWARTING, W.:
Kontinuierliche Zellmarkierung.
Ingenieurarbeit, KFA Jülich (1974)
100. SIEGERS, M.:
Einfluß von Thymidin auf den Einbau von 5-Jodo-2'-
Desoxyuridin in der Gesamtmaus.
Dissertation, KFA Jülich (1972)
101. SHERWIN, A.G.:
Developments in the Use of Ionizing Chambers for
Mixed Field Dosimetry.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry
in Biology and Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30-
Oct. 4, 1974, edited by G. Burger and H.G. Ebert,
Luxembourg, March 1975, Eur 5273 d-e-f
102. STREFFER, C.:
Strahlen-Biochemie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1969)
103. SZYBALSKY, W.:
Molecular Events Resulting in Radiation Injury,
Repair and Sensitization of DNA.
Radiat. Res. Suppl. 7 (1967) 147
104. THEUS, R.B., et al.:
Physical Characteristics of the NRL Fast Neutron Beam
Radiation Therapy.
Reprinted from Cancer 34 (1974), American Cancer
Society, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA

105. TOCHILIN, E., SHUMWAY:
Dosimetry of Neutrons and Mixed nt Fields.
Radiation Dosimetry, Volume III (1969) 247
106. WAGENER, S.:
Depth dose and quality factor for neutrons in radiation protection.
Atomkernenergie 16 (1970) 243
107. WATANABE, I.:
Radiation Effects on DNA chain Growth in Mammalian Cells.
Rad. Res. 58 (1974) 541
108. WATKINS, D.K.:
A Differential Effect of Ionizing Radiation on the Synthesis of DNA in Ascites Cells in Stationary and Multiplying Phases.
Rad. Res. 51 (1972) 615
109. WEBER, H.J.:
In vivo-Untersuchungen über die Kombinationsversuche von Hyperthermie und Co-60-Bestrahlung auf oxische und hypoxische Tumorzellen bei einem soliden Experimentaltumor (Sarkom 180). Zellmarkierung mit Jod-Desoxyuridin-180.
Diplomarbeit, KFA Jülich IME (1976)
110. WILLS, E.D., WILINSON, A.E.:
The effect of irradiation on sub-cellular particles- Destruction of sulphydryl groups.
Int. J. Radiat. Biol. 13 (1967) 45

111. WILSON, I.J., WHITE, D.R.:
A Theoretical and Experimental Evaluation of Tissue
Substitute Materials.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry
in Biology and Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30
- Oct. 4, 1974, edited by G. Burger and H.G. Ebert,
Luxembourg, March 1975, Eur 5273 d-e-f
112. WINGATE, C., TOCHLIN, E., GOLDSTEIN, N.:
Response of LiF to neutrons and charged particles.
USWRDL-T1-909, 28. Sept. 1965
113. WOJCIECHOWSKI, H., et al.:
The U-120 Cyclotron as a fast Neutron Source for
irradiations of Biological objects.
Proceedings Second Symposium on Neutron Dosimetry
in Biology and Medicine, Neuherberg/München, Sept. 30
- Oct. 4, 1974, edited by G. Burger and H.G. Ebert,
Luxembourg, March 1975, Eur 5273 d-e-f
114. YAMAMOTO, O.:
Radiation Effect on Phosphatidyl Glycerol Turn-over
and its Comparison with DNA synthesis.
Hiroshima University, Japan
115. YOUNG, P.G., FORSTER, D.G.:
ENDF/B-IV Dosimetry file.
Information analysis center report, Upton/New York,
(1973)

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. L.E. Feinendegen, Direktor des Instituts für Medizin der Kernforschungsanlage Jülich GmbH, danke ich für die Möglichkeit, in seinem Institut zu arbeiten, für seine großzügige Förderung, sowie für das Thema dieser Arbeit und die anregenden Diskussionen.

Herr Prof. Dr. O. Hess, Direktor des Instituts für Allgemeine Biologie der Universität Düsseldorf danke ich für die Übernahme des Referats und für sein stetiges Interesse an dieser Arbeit.

Herrn Dr. W. Porschen möchte ich danken für die freundliche Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seiner Abteilung, sowie für eine Reihe grundlegender Diskussionen und nützlicher Hinweise.

Herrn Phys. Ing. H. Mühlensiepen gilt mein besonderer Dank für die gute Zusammenarbeit, die tatkräftige Hilfsbereitschaft und die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

LEBENS LAUF

Am 5. 2. 1949 wurde ich, Nikolaus Zamboglou, in Limassol/Zypern geboren, als Sohn des Constantin Zamboglou und seiner Ehefrau Paraskevi, geborene Taliadorou.

Bis 1960 besuchte ich die Volksschule, dann bis 1966 das Lanitium Gymnasium, beide in Limassol.

1967 begann ich das Studium der Physik an der Technischen Hochschule Aachen, der Abschluß erfolgte mit der Diplomprüfung im April 1974.

Nach meinem zweiten Fachsemester erhielt ich ein Stipendium vom Deutschen Akademischen Austauschdienst.

Im September 1974 begann ich meine Tätigkeit als Doktorand im Institut für Medizin der Kernforschungsanlage Jülich.

Aachen, Roermonderstr. 10, am 4. Mai 1977.

